



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Η διαδικασία ανάπτυξης biosimilars - προκλήσεις και ερωτήματα

Biosimilars development process - challenges and questions

Πετρήχου Χριστίνα

20180676

Επιστημονική συνεργάτης AstraZeneca ΑΕ

Επιβλέπων καθηγητής:

ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ ΜΙΧΑΗΛ

ΑΘΗΝΑ 2021



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Η διαδικασία ανάπτυξης biosimilars - προκλήσεις και ερωτήματα

Biosimilars development process - challenges and questions

Πετρήχου Χριστίνα

20180676

Επιστημονική συνεργάτης Astrazeneca AE

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Καραμούζης Μιχαήλ, Επίκουρος Καθηγητής

Καστρίτης Ευστάθιος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Τέρπος Ευάγγελος, Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ 2021

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Καραμούζη Μιχαήλ, τόσο για την εμπιστοσύνη ανάθεσης του παρόντος θέματος όσο και την αποδοτική συνεργασία που είχαμε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

Τελευταία αλλά όχι τελευταίους, ευχαριστώ τους γονείς μου, που καθ' όλη τη διάρκεια των έως τώρα σπουδών μου με βοήθησαν με κάθε τρόπο.

Με εκτίμηση,

Πετρήχου Χριστίνα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	iii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	vi
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	vii
Περίληψη	viii
Abstract	ix
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Σημαντικότητα θέματος και διατύπωση ερευνητικού προβλήματος	1
1.2 Πρωτοτυπία εργασίας	6
1.3 Σκοπός και στόχοι της εργασίας	7
1.4 Δομή της εργασίας	8
2 ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ	10
2.1 Χαρακτηριστικά βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων	10
2.2 Ιστορική αναδρομή	11
2.3 Κοινά στοιχεία και διαφορές βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων, γενόσημων και φαρμακευτικών προϊόντων αναφοράς	14
2.4 Διάκριση βιο-ομοειδών και γενόσημων φαρμάκων	17
2.5 Συγκριτική ανάλυση βιο-ομοειδών και γενόσημων φαρμάκων.....	19
2.6 Μέθοδοι παρασκευής βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων	21
2.7 Κλινικές μελέτες με στόχο την έγκριση της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων	23
3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ	32
3.1 Διαδικασίες έγκρισης και ελέγχου της κυκλοφορίας βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων	32
3.1.1 Ρυθμιστικό πλαίσιο αναφορικά με την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση.....	32
3.1.2 Ρυθμιστικό πλαίσιο αναφορικά με την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων στις ΗΠΑ	36
3.2 Ασφάλεια των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων μετά την έγκριση της κυκλοφορίας τους και λόγοι αυστηρότητας των ελέγχων	38
3.3 Βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα και μοντέλο συνταγογράφησης	42

3.4	Ανταλλαξιμότητα ανάμεσα σε βιο-ομοειδή και σε πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα .	44
4 ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ 47		
4.1	Κοινωνική και οικονομική ανάλυση των θεραπευτικών προσεγγίσεων με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων.....	47
4.1.1	Ανάλυση κόστους ασθένειας.....	47
4.1.2	Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους.....	48
4.1.3	Αξιολόγηση κόστους – οφέλους.....	48
4.1.4	Αξιολόγηση κόστους – αποτελεσματικότητας.....	49
4.1.5	Αξιολόγηση κόστους – χρησιμότητας.....	49
4.2	Συγκριτική οικονομική αξιολόγηση πρωτότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων και αντίστοιχων βιο-ομοειδών φαρμάκων.....	50
4.3	Σύγκριση της χρήσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων με τα κλασσικά φάρμακα συνταγογράφησης.....	52
4.4	Σύγκριση ποιότητας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων.....	54
5 ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΣΕ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ..... 56		
5.1	Κλινική εφαρμογή των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στην ογκολογία.....	56
5.2	Βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα και η χρήση τους στην ογκολογία.....	58
5.3	Πιθανά εμπόδια στην είσοδο των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην φαρμακευτική αγορά και προτεινόμενες λύσεις.....	59
5.4	Η στάση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών απέναντι στα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα.....	62
5.5	Αύξηση της εισαγωγής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στην φαρμακευτική αγορά.....	66
6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 69		
6.1	Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	69
6.2	Περιορισμοί και συστάσεις για μελλοντική έρευνα.....	70
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ 73		
	Ξενόγλωσσες.....	73
	Διαδικτυακές.....	84

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 2.1: Το σύνολο των απαιτούμενων δοκιμασιών με στόχο την απόδειξη βιοϊσοδυναμίας μεταξύ των βιο-ομοειδών φαρμάκων και των πρότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων.
..... 28

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμό Φαρμάκων
ΤΚΑ	Τιμές Καθίζησης Αίματος
BCPI	Biological Price Competition and Innovation Act
CHMP	Committee for Medical Product for Human Use
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factors
GMP	Good Manufacturing Practice
INN	International Non-proprietary Name
JAMA	Journal of the American Medical Association
PRAC	Pharmaco-vigilance and Risk Assessment Committee

Περίληψη

Στη σύγχρονη εποχή των επιστημονικών επιτευγμάτων τα βιο-ομοειδή φάρμακα αποτελούν ένα από τα κυριότερα βιοτεχνολογικά εργαλεία με στόχο την αντιμετώπιση χρόνιων ασθενειών. Με τη βοήθεια τους είναι πλέον εφικτή η διαχείριση σοβαρών παθήσεων όπως οι νεοπλασίες, παρέχοντας στους ασθενείς πρόσβαση σε θεραπευτικά σχήματα υψηλής ποιότητας και χαμηλού κόστους. Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα συνιστούν σκευάσματα, που εμφανίζουν παρόμοια δράση με τα πρότυπα βιολογικά φάρμακα αναφοράς και η παραγωγή τους είναι δυνατή με τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας αυτών.

Παρά την ισχυρή παρουσία των βιο-ομοειδών φαρμάκων στον τομέα υγείας και τις αυξημένες προσδοκίες που δημιουργούνται για την ενίσχυση της πρόσβασης των ασθενών σε θεραπευτικές παρεμβάσεις χαμηλού κόστους, οι στάσεις και οι πεποιθήσεις των επαγγελματιών υγείας παραμένουν διστακτικές. Η επαρκής ενημέρωση τους αναφορικά με τη βιοϊσοδυναμία και την ανταλλαξιμότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων δύναται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην προώθηση της χρήσης τους, συμβάλλοντας στη δυναμική ενσωμάτωσή τους στη σύγχρονη φαρμακευτική αγορά.

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί να παρουσιάσει αναλυτικά την κατηγορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων, τα ρυθμιστικά πλαίσια παραγωγής τους και τις διαδικασίες έγκρισης της κυκλοφορίας τους. Παράλληλα προσεγγίζει κριτικά τις συνέπειες της εισόδου τους στα συστήματα υγείας και τον αντίκτυπο της συνταγογράφησης τους στους ασθενείς, ενώ συγχρόνως επιχειρεί την ανάλυση της σύγκρισής τους με τα πρότυπα βιολογικά φάρμακα καθώς και με τα γενόσημα. Συγχρόνως εξετάζει κρίσιμα θέματα αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων, αναλύοντας την πιθανότητα εκδήλωσης ανοσογονικότητας που παρουσιάζουν, καθώς και με το βαθμό επιρροής της στάσης των επαγγελματιών υγείας σε σχέση με την είσοδο τους στην φαρμακευτική αγορά.

Μέσω της παρούσας εργασίας προκύπτουν ενδιαφέροντα συμπεράσματα για το επίπεδο διεύθυνσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στα συστήματα υγείας και τη συμβολή τους στην εξοικονόμηση πόρων μέσω της μείωσης των φαρμακευτικών δαπανών. Η αποσαφήνιση των παραμέτρων που υποστηρίζουν τη συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων συνοδεύεται από ποικίλες προκλήσεις και κρίνεται απαραίτητο να δημιουργηθεί ένα ισχυρό πλαίσιο προώθησης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακευτική αγορά.

Λέξεις κλειδιά: βιο-ομοειδή φάρμακα, πρότυπα βιολογικά φάρμακα, βιοϊσοδυναμία, ανταλλαξιμότητα, βιο-ομοειδή φάρμακα στην ογκολογία.

Abstract

During the recent era of scientific achievements biosimilars consist one of the major biotechnological tools regarding the treatment of chronic diseases. With their contribution multiple serious diseases such as cancer are now manageable permitting patients to access high quality treatment with low cost. Biosimilars are products with similar activity with typical biological pharmaceutical products and their production is possible when their patent expires.

Despite their powerful presence in the health domain and the elevated expectations created towards promoting patients' access to therapeutic interventions of low cost, the attitudes and beliefs of health workers remain reluctant. Enabling reliable notification regarding biosimilarity and switching may reinforce promoting of biosimilars' use by contributing to their dynamic incorporation in the contemporary pharmaceutical market.

The present study analyzes the characteristics of biosimilars, the mechanisms of their development and the regulatory framework of their authorization. Furthermore it approaches the consequences of their entry into health systems and of their prescription to patients. Their comparison to biologics and generics is also presented. Additionally critical issues regarding safety and effectiveness are examined as well as the increased possibility of immunization that biosimilars provoke. The influence of health workers' attitudes regarding their incorporation into the therapeutic market is also described.

Through the present study interesting results arise concerning the inclusion of biosimilars into health systems and their contribution in reducing pharmaceutical costs. Presenting important parameters that reinforce the prescription of biosimilars is accompanied by multiple challenges and therefore the creation of a constant policy framework defining their insertion in the pharmaceutical market is required.

Keywords: biosimilars, biologics, biosimilarity, interchangeability, biosimilars in oncology.

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Σημαντικότητα θέματος και διατύπωση ερευνητικού προβλήματος

Στη σύγχρονη εποχή της έντονης επιστημονικής και τεχνολογικής εξέλιξης, η θεραπευτική προσέγγιση ποικίλων ασθενειών, όπως είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι νεοπλασίες, δύναται να πραγματοποιηθεί με τη χορήγηση δραστικών βιολογικών παραγόντων. Τα βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα αποτελούν προϊόντα ζώντων οργανισμών και παρουσιάζουν πιο σύνθετη δομή και μεγαλύτερο μοριακό βάρος σε σύγκριση με τα κλασσικά φάρμακα χημικής παρασκευής. Η παραγωγή βιολογικών μορίων, τα οποία είναι παρόμοια αλλά όχι ταυτόσημα σε σχέση με βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, των οποίων η κυκλοφορία έχει ήδη εγκριθεί και τα οποία καλούνται «πρωτότυπα φάρμακα» ή «φάρμακα αναφοράς», είναι εφικτή χάρη στην εφαρμογή μεθόδων της βιοτεχνολογίας και τα σκευάσματα αυτά ορίζονται ως «βιο-ομοειδή» (Mysler et al., 2016). Τα βιο-ομοειδή φάρμακα αφορούν επομένως βιολογικά προϊόντα, που παρουσιάζουν βασικές ομοιότητες με αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα, τα οποία έχουν ήδη λάβει άδεια έγκρισης της κυκλοφορίας τους προς χρήση από τους ασθενείς (van Aerts et al., 2014).

Ελάχιστονες διαφορές είναι δυνατό να εντοπισθούν μεταξύ των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων και των αντίστοιχων πρότυπων φαρμάκων αναφοράς και οφείλονται κυρίως στην πολύπλοκη δομή των βιο-ομοειδών φαρμάκων και στις μεθόδους παραγωγής τους. Οι μικρές αυτές διαφορές, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως σε σχέση με ανενεργά συστατικά, δεν προκαλούν κλινικά σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά τη δράση και την παρεχόμενη ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος, υποστηρίζοντας επομένως τη χορήγηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων σε όμοιες κλινικές καταστάσεις με τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα αναφοράς (Declerck et al., 2016).

Κύρια αιτία παραγωγής και ανάπτυξης των βιο-ομοειδών φαρμάκων υπήρξε η αναγκαιότητα της μείωσης των δαπανών, οι οποίες αφορούν τις φαρμακευτικές παροχές στον τομέα της υγείας. Οι βιολογικοί παράγοντες συγκαταλέγονται στην κατηγορία των θεραπευτικών παρεμβάσεων, που παρουσιάζουν υψηλό κόστος και κατά συνέπεια ο σχεδιασμός των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων επιχείρησε να παρέχει τη δυνατότητα μιας εναλλακτικής προσέγγισης χαμηλότερου κόστους (Tóthfalusi et al., 2014).

Η ανάπτυξη της νέας γενιάς φαρμακευτικών προϊόντων, με την προώθηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη σύγχρονη φαρμακευτική αγορά, βασίστηκε στην ραγδαία τεχνολογική ανάπτυξη των τελευταίων δεκαετιών και κυρίως στην εξέλιξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA και της Γενετικής Μηχανικής (Danese et al., 2017). Ο σχεδιασμός θεραπευτικών σχημάτων με τη χρήση βιο-ομοειδών παραγόντων αναμένεται να βελτιώσει την ποιότητα ζωής σε παγκόσμιο επίπεδο, κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρές παθήσεις ποικίλης αιτιολογίας. Παράλληλα μέσω της χρήσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων προκύπτουν σαφή οικονομικά οφέλη, με τη μείωση του κόστους της παροχής υγειονομικής περίθαλψης. Τα βιο-ομοειδή φάρμακα δε συνοδεύονται από το αντίστοιχο κόστος της πρωτογενούς έρευνας, που αφορά τα πρότυπα βιολογικά φάρμακα αναφοράς, και συνεπώς συγκαταλέγονται στις αποδοτικές οικονομικά προσεγγίσεις σε ό,τι αφορά την θεραπεία χρόνιων και σοβαρών νοσημάτων (Socinski et al., 2015).

Η κύρια διαφοροποίηση τους από τα συμβατικά παραδοσιακά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία και παρασκευάζονται με τη βοήθεια χημικών μεθόδων, οφείλεται στο γεγονός ότι τα βιολογικά προϊόντα παρασκευάζονται με βάση βιολογικές πηγές, μέσω της εφαρμογής τεχνικών της βιοτεχνολογίας (Declerck et al., 2015). Είναι επομένως αναμενόμενο ότι η παρασκευή των βιολογικών φαρμάκων από ζωντανούς οργανισμούς παρουσιάζει υψηλή μεταβλητότητα και ως συνέπεια αυτού η ενεργή δραστική ουσία των τελικών φαρμακευτικών προϊόντων βιολογικής προέλευσης χαρακτηρίζεται από ένα σχετικά αξιολογήσιμο βαθμό ετερογένειας. Λόγω της ιδιαιτερότητας των απαιτούμενων διαδικασιών και της αδυναμίας της πιστής επανάληψης τους τα βιο-ομοειδή φάρμακα δεν δύναται να προκύψουν απόλυτα όμοια με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς (Declerck et al., 2016).

Συγχρόνως τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα διαφοροποιούνται από τα γενόσημα φάρμακα, τα οποία εμφανίζουν απλούστερη χημική δομή και χαρακτηρίζονται ως πανομοιότυπα με τα ήδη κυκλοφορούντα νομίμως συμβατικά φάρμακα αναφοράς. Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, στα οποία η δραστική ουσία παράγεται από ζώντες οργανισμούς, σχεδιάζονται με τρόπο ώστε να είναι παρόμοια με τα ήδη υφιστάμενα στην κυκλοφορία βιολογικά φάρμακα (Mysler et al., 2016). Με δεδομένο ότι η παρασκευή τους περικλείει τη χρήση βιολογικών παραγόντων δε δύναται να προκύψουν χημικώς απόλυτα ταυτόσημα με αυτά, αν και κρίνεται εφικτό να επιτευχθούν υψηλά επίπεδα ομοιότητας. Είναι σαφές ότι η αξιοποίηση ζώντων οργανισμών στις διαδικασίες παρασκευής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων δυσχεραίνει ισχυρά τη

δυνατότητα αναπαραγωγής των εφαρμοζόμενων τεχνικών με τρόπο ακριβή και προβλέψιμο (Declerck et al., 2016).

Ένα από τα κυριότερα προβλήματα που εντοπίζονται σε σχέση με την κυκλοφορία και τη συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων αποτελεί η αδυναμία αρκετών επαγγελματιών υγείας να διακρίνουν τα βιο-ομοειδή φάρμακα από τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα. Παρά τις βασικές διαφορές μεταξύ τους εξακολουθούν εσφαλμένα να τα κατηγοριοποιούν από κοινού ως αντίγραφα του αρχικού φαρμακευτικού προϊόντος ή του φαρμάκου αναφοράς (Zucchetti et al., 2019). Σε όμοιο πλαίσιο, οι ασθενείς εγείρουν ενδοιασμούς και αδυνατούν να διακρίνουν τις διαφορές ανάμεσα στα βιο-ομοειδή και στα γενόσημα φάρμακα, ενώ οι αντιλήψεις τους καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό από τους επαγγελματίες υγείας και το εφαρμοζόμενο μοτίβο συνταγογράφησης τους (Péntek et al., 2017).

Επιπρόσθετα τα βιο-ομοειδή φάρμακα, κατά την προσπάθεια ενσωμάτωσης τους στη δυναμική των θεραπευτικών παρεμβάσεων, βρίσκονται αντιμέτωπα με σημαντικά εμπόδια, καθώς επιχειρούν συγχρόνως να ανταγωνιστούν τα πρωτότυπα φάρμακα βιολογικής προέλευσης. Παράλληλα ποικίλοι ενδοιασμοί και αμφιβολίες προκύπτουν αναφορικά με την ασφάλεια αλλά και την αποτελεσματικότητα τους και εγείρουν φραγμούς στη συνταγογράφηση τους. Παρά όμως τις αυξημένες προκλήσεις, η παρουσία των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στο χώρο της φαρμακευτικής αγοράς αποτελεί κυρίαρχη αναγκαιότητα με βάση τον ανταγωνισμό κόστους που εγείρει, διαμορφώνοντας ένα οικονομικότερο πλαίσιο προσέγγισης των ασθενών (Barbier et al., 2019).

Το σύνολο των φαρμακευτικών προϊόντων που καταγράφονται να κυκλοφορούν στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων και των βιο-ομοειδών φαρμάκων, υπόκεινται σε ένα σύνολο αυστηρών δοκιμασιών ελέγχου, που πραγματοποιούνται τόσο πριν την τελική τους έγκριση όσο και μετά την κυκλοφορία και τη συνταγογράφηση τους σε ασθενείς (de Mora & Fauser, 2017). Προκειμένου να λάβει ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό σκεύασμα την απαιτούμενη άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να προηγηθεί η τεκμηρίωση της ομοιότητας και της συγκρισιμότητας του με το αντίστοιχο βιολογικό προϊόν αναφοράς, του οποίου το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας έχει λήξει. Ταυτόχρονα, με τη βοήθεια κατάλληλα σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών, θα πρέπει να αποδειχθεί ότι η όποια διαφορά εντοπίζεται σε σχέση με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς δεν αποτελεί απειλή για την ασφάλεια των ασθενών αλλά ούτε επηρεάζει αρνητικά την αποτελεσματικότητα

του (Hakim & Ross, 2017). Καίριες θεωρούνται επίσης οι κλινικές μελέτες ανοσογονικότητας και οι μελέτες για την ασφάλεια και την δυναμική αποτελέσματος των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων σε σύγκριση με τα αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα αναφοράς, κατά τις οποίες πραγματοποιείται ο έλεγχος της πιθανότητας ενεργοποίησης του ανοσοβιολογικού συστήματος του οργανισμού ενάντια στη χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκευάσματος (Bocquet et al., 2015). Η τελική αδειοδότηση της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων στηρίζεται στην επίτευξη θετικής ισορροπίας κινδύνου – οφέλους με την κατοχύρωση της βιοϊσοδυναμίας του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος με το αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Μέσω του επιπέδου βιοϊσοδυναμίας καθορίζεται ο βαθμός ομοιότητας της δραστηρότητας του βιο-ομοειδούς φαρμάκου με το πρότυπο βιολογικό φάρμακο (Declerck, 2012; Farfan-Portet et al., 2014).

Για να εγκριθεί επομένως η χρήση ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος θα πρέπει να αποδειχθεί ότι δεν εντοπίζονται κλινικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σχέση με το πρωτότυπο βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν. Ένα σύνολο αυστηρών κανονισμών επιβάλλεται αναφορικά με την έγκριση της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων και αποβλέπει κυρίως στη διασφάλιση της βιο-ισοδυναμίας ανάμεσα στα βιο-ομοειδή φάρμακα και στα φάρμακα αναφοράς (Declerck, 2012; Dylst et al., 2014). Η παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμακευτικών σκευασμάτων, που διατίθενται στη φαρμακευτική αγορά, επιτυγχάνεται μέσω της φαρμακοεπαγρύπνησης, όπου το σύνολο των πληροφοριών που συλλέγονται επιτρέπει την ελαχιστοποίηση των πιθανών απειλών. Ο εντοπισμός πιθανών ενδείξεων για ένα φαρμακευτικό προϊόν οδηγεί στο σχεδιασμό κατάλληλων διορθωτικών παρεμβάσεων με κύριο μέλημα την διασφάλιση του ασθενή (Farfan-Portet et al., 2014; Bocquet et al., 2015). Η ανάγκη ελέγχου της ασφάλειας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων μέσω πρακτικών φαρμακοεπαγρύπνησης εντοπίζεται υψηλή και οφείλεται στο γεγονός ότι τόσο τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς όσο και τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή τους συνιστούν πολύπλοκες δομές, οι οποίες έχουν υποστεί τροποποιήσεις που πιθανό να έχουν μεταβάλει σημαντικά το επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τους (Khraishi et al., 2016).

Η κοινωνικο-οικονομική προσέγγιση της αγοράς του τομέα της υγείας επιτρέπει την αξιολόγηση του κόστους, που συνεπάγεται η αντιμετώπιση μιας ασθένειας, και η παραγωγή των επιθυμητών αποτελεσμάτων. Με βάση αυτή είναι δυνατή η διαμόρφωση κατάλληλων θεραπευτικών παρεμβάσεων, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη διαχείριση μιας νόσου, μέσω

της χορήγησης κατάλληλων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η επιλογή οικονομικά αποδεκτών θεραπευτικών λύσεων αποτελεί κύριο στόχο της οικονομίας της υγείας και αποσκοπεί στη βέλτιστη διαχείριση των διαθέσιμων πόρων (Ingrasciotta et al., 2016; Tolonen et al., 2019). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών προϊόντων αποσκοπεί στην μείωση του κόστους σε σχέση με τη χρήση του πρότυπου βιολογικού φαρμάκου, με την απαραίτητη προϋπόθεση ότι υφίστανται επαρκή δεδομένα αναφορικά με την ασφάλεια αλλά και την αποτελεσματικότητα της διαδοχικής χορήγησης των φαρμακευτικών αυτών σκευασμάτων (Beck et al., 2017). Μέσω της συγκριτικής αξιολόγησης κόστους ανάμεσα στα βιολογικά φάρμακα αναφοράς και τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα υποστηρίζεται ισχυρά η εναλλακτική χαμηλότερου κόστους που συνιστούν τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα. Η χορήγηση των βιολογικών φαρμάκων έχει αναδειχθεί σε αναγκαιότητα κατά την κλινική προσέγγιση ενός υψηλού αριθμού νοσημάτων, μεταξύ των οποίων περικλείονται χρόνιες και σοβαρές παθήσεις και η συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων επιτρέπει την πρόσβαση των ασθενών σε οικονομικές προσεγγίσεις υψηλής ποιότητας (Covic & Abraham, 2015; Amato et al., 2018).

Παρά το αναμφισβήτητο χαμηλό τους κόστος όμως, τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα συνεχίζουν να αντιμετωπίζουν σημαντικά εμπόδια σε ό,τι αφορά την εισχώρησή τους στη φαρμακευτική αγορά, καθώς ανταγωνίζονται ισχυρές ετικέτες φαρμακευτικών σκευασμάτων ενώ ο κίνδυνος ανοσογονικότητας που παρουσιάζουν αποτελεί ένα πρόσθετο λόγο της διστακτικότητας των επαγγελματιών υγείας απέναντι σε αυτά (McBride et al., 2017). Η απουσία ενημέρωσης των επαγγελματιών υγείας συμβάλλει σημαντικά στην αδυναμία ερμηνείας της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ των βιο-ομοειδών φαρμάκων και των αντίστοιχων προϊόντων αναφοράς και εγείρει αμφιβολίες σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους (Cuellar et al., 2019; Scherlinger & Schaeferbeke, 2020). Η ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων επηρεάζεται επομένως έντονα από την μείωση των τιμών των αντίστοιχων βιολογικών φαρμάκων αναφοράς, καθώς δημιουργούνται συνθήκες αθέμιτου ανταγωνισμού. Οι επαγγελματίες υγείας συχνά καλούνται να επιλέξουν ανάμεσα στο ήδη γνωστό πρωτότυπο βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν, του οποίου η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα είναι ήδη γνωστή και στο αντίστοιχο βιο-ομοειδές φάρμακο, με το κόστος αυτού να μην παρουσιάζει σημαντική διαφοροποίηση, επιφέροντας την αδύναμη είσοδο των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στην αγορά φαρμάκων (Liu et al., 2019; Dutta et al., 2020). Παράλληλα η φαρμακευτική αγορά παρουσιάζεται αβέβαιη μπροστά στην ανάπτυξη των βιο-ομοειδών

φαρμακευτικών προϊόντων, με κάθε πρότυπο βιολογικό φάρμακο αναφοράς να εμφανίζει περισσότερα του ενός βιοϊσοδύναμα φαρμακευτικά σκευάσματα, γεγονός που προκαλεί σύγχυση στους επαγγελματίες υγείας και κυρίως στους ασθενείς αναφορικά με την χρήση τους (Hübel et al., 2020).

Είναι σαφές όμως ότι σε μια καθαρά ανταγωνιστική φαρμακευτική αγορά τόσο οι επαγγελματίες υγείας όσο και οι ασθενείς αυτών είναι δυνατό να επωφεληθούν μέσω της επιλογής συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς αποκτούν πρόσβαση σε εναλλακτικές διαθέσιμες θεραπείες. Ειδικότερα στον τομέα της Ογκολογίας οι ταχύτατες επιστημονικές εξελίξεις αναδεικνύουν νέες προοπτικές στην προσέγγιση των ογκολογικών θεραπειών. Οι ογκολογικοί ασθενείς μέσω της παραγωγικότητας των προγραμμάτων έρευνας και παρασκευής των φαρμακευτικών βιομηχανιών δύναται να αξιοποιήσουν ποικίλους θεραπευτικούς μηχανισμούς. Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα συνιστούν μια βιώσιμη εναλλακτική λύση στην θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασιών, καθώς αποδεικνύεται ότι αποτελούν εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα με τα βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα αναφοράς (Chopra & Lopes, 2017; Tinsley et al., 2018).

Οι επαγγελματίες υγείας είναι πλέον σε θέση να παρέχουν βέλτιστες επιλογές υγειονομικής περίθαλψης, διασφαλίζοντας ότι το σύνολο των ασθενών μπορεί να υποβληθεί σε κατάλληλες θεραπευτικές προσεγγίσεις δίχως τον περιορισμό του κόστους (Henry & Taylor, 2014; Rak Tkaczuk & Jacobs, 2014). Με δεδομένο ότι η είσοδος των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά έχει αυξήσει τη δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών σε θεραπείες ζωτικής σημασίας η ενίσχυση της θέσης τους θα αποτελέσει ένα ισχυρό βήμα στην εδραίωση τους στις προτιμήσεις των ασθενών (Chopra & Lopes, 2017; Dolan, 2018).

1.2 Πρωτοτυπία εργασίας

Στη σύγχρονη εποχή των επιστημονικών επιτευγμάτων και της βιοτεχνολογίας ο τομέας των βιο-ομοειδών φαρμάκων αποτελεί το μέλλον της φαρμακευτικής αγοράς, καθώς παρέχει τα μέσα διαχείρισης χρόνιων νοσημάτων με χαμηλότερο οικονομικό κόστος. Η έρευνα και η ανάπτυξη θεραπευτικών προσεγγίσεων με βάση βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα λειτουργεί ενθαρρυντικά στο γενικότερο πλαίσιο καταπολέμησης ποικίλων νοσημάτων. Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, παρουσιάζοντας υψηλό βαθμό ομοιότητας με τα αντίστοιχα πρότυπα

βιολογικά φάρμακα, επιτρέπουν την πρόσβαση των ασθενών σε βιολογικά θεραπευτικά σχήματα ανάλογης αποτελεσματικότητας και συνιστούν μια αποδοτικότερη οικονομικά λύση στη θεραπευτική αντιμετώπιση χρόνιων και σοβαρών παθήσεων.

Το αυξανόμενο ενδιαφέρον σε σχέση με το πεδίο των βιο-ομοειδών φαρμάκων εγείρει ερωτήματα αναφορικά με τον τρόπο παρασκευής τους αλλά και τις παραμέτρους που καθορίζουν την έγκριση και την κυκλοφορία τους. Στον τομέα αυτό αναδύονται ποικίλες προκλήσεις, οι οποίες σχετίζονται τόσο με το ρυθμιστικό πλαίσιο που εφαρμόζεται σε παγκόσμιο επίπεδο όσο και με τις στάσεις των επαγγελματιών υγείας απέναντι σε αυτά. Κρίνεται συνεπώς αναγκαία η σφαιρική προσέγγιση των βιο-ομοειδών φαρμάκων μέσα από τη σύγκριση τους τόσο με τα κλασσικά φάρμακα συνταγογράφησης και τα γενόσημα φάρμακα όσο και μέσα από την συσχέτιση τους με τα αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα αναφοράς.

1.3 Σκοπός και στόχοι της εργασίας

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας εξετάστηκαν οι συνθήκες που ισχύουν στον τομέα της ενσωμάτωσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στη σύγχρονη φαρμακευτική αγορά. Προκειμένου να αποσαφηνισθούν τα πιθανά εμπόδια και οι προκλήσεις που διαμορφώνονται στο πεδίο αυτό επιχειρήθηκε η σφαιρική αντιμετώπιση του θέματος.

Η ανάγκη καταγραφής της πορείας των βιο-ομοειδών προϊόντων από το στάδιο της παρασκευής τους έως και την τελική έγκριση τους και τη διάθεση τους στους ασθενείς αποτέλεσε το έναυσμα για την παρούσα έρευνα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επιχειρήσαν να αποτυπώσουν το σύνολο των σταδίων που ακολουθούνται στον τομέα αυτό ενώ συγχρόνως καταγράφηκαν οι προκλήσεις, που εντοπίζονται κατά την είσοδο τους στη σύγχρονη φαρμακευτική αγορά. Ένα σύνολο εμποδίων που αφορούν τόσο τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των προϊόντων αυτής της κατηγορίας όσο και την στάση των επαγγελματιών υγείας απέναντι σε αυτά λειτουργούν ανασταλτικά στην προώθηση της συνταγογράφησης τους στους ασθενείς. Μέσω της ανάλυσης των ποικίλων αυτών παραμέτρων είναι δυνατή η αναθεώρηση και επικαιροποίηση των ρυθμιστικών πλαισίων που εφαρμόζονται από το σύνολο των κρατών σε παγκόσμιο επίπεδο με στόχο την διασφάλιση της πρόσβασης των ασθενών σε βιολογικά θεραπευτικά σχήματα χαμηλού κόστους και πανομοιότυπης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

1.4 Δομή της εργασίας

Στο Κεφάλαιο 2 εξετάζονται τα χαρακτηριστικά των βιο-ομοειδών φαρμάκων και η πορεία τους στη σύγχρονη φαρμακευτική πραγματικότητα. Παράλληλα αποτυπώνονται οι ομοιότητες και οι διαφορές που παρατηρούνται ανάμεσα στα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα και στα βιολογικά προϊόντα αναφοράς. Σημαντική κρίνεται και η διάκριση των βιο-ομοειδών φαρμάκων με τα γενόσημα φάρμακα, σε μια προσπάθεια αποσαφήνισης των διαφορών μεταξύ των δύο κατηγοριών φαρμακευτικών προϊόντων. Ακολουθεί η περιγραφή των διαδικασιών που ακολουθούνται με στόχο την παρασκευή των βιο-ομοειδών φαρμάκων με πρότυπο τα αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα αναφοράς.

Στο Κεφάλαιο 3 παρατίθενται πληροφορίες σε σχέση με τις διαδικασίες έγκρισης και ελέγχου της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων και αναλύεται το ρυθμιστικό πλαίσιο που εφαρμόζεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στις ΗΠΑ. Στη συνέχεια παρατίθεται το σύνολο των παραμέτρων που διερευνώνται με στόχο την ασφάλεια των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων και υπογραμμίζονται οι λόγοι αυστηρότητας των ελέγχων που διενεργούνται. Επιπρόσθετα περιγράφεται το μοντέλο συνταγογράφησης, που ακολουθείται σε ό,τι αφορά το πεδίο των βιο-ομοειδών φαρμάκων καθώς και η δυνατότητα ανταλλαξιμότητας μεταξύ αυτών και των πρότυπων βιολογικών φαρμάκων αναφοράς.

Στο Κεφάλαιο 4 αναλύονται οι θεραπευτικές παρεμβάσεις με τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων υπό το πρίσμα κοινωνικών και οικονομικών παραμέτρων. Προκειμένου να εξαχθούν σαφή και αξιόπιστα συμπεράσματα διενεργήθηκε συγκριτική οικονομική αξιολόγηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε σχέση με τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα αλλά και με τη χρήση των κλασσικών φαρμάκων συνταγογράφησης. Επιπλέον αξιολογήθηκε συγκριτικά η ποιότητα των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων.

Στο Κεφάλαιο 5 μελετάται η κλινική εφαρμογή καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων στον τομέα της ογκολογίας και συγκεκριμένα παρουσιάζεται η χρήση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων σε ογκολογικούς ασθενείς. Προκειμένου να μελετηθεί σφαιρικά το συγκεκριμένο θέμα επιχειρήθηκε η ανάλυση των πιθανών εμποδίων σε ό,τι αφορά την είσοδο των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη σύγχρονη φαρμακευτική αγορά αλλά και οι τρόποι αντιμετώπισης των προκλήσεων αυτών. Η στάση των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με τη συνταγογράφηση

των βιο-ομοειδών φαρμάκων αποτελεί σημείο αυξημένου ενδιαφέροντος και μελετήθηκε εκτενώς, προσεγγίζοντας κριτικά τους λόγους που εγείρουν τη διστακτικότητα τους απέναντι στα φαρμακευτικά αυτά σκευάσματα. Επιπλέον προτείνονται μέθοδοι αύξησης της ενσωμάτωσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων και της ενίσχυσης της πρόσβασης των ασθενών σε αξιόλογα θεραπευτικά σχήματα χαμηλού κόστους.

Με βάση τα δεδομένα που αποτυπώνονται στην παρούσα μελέτη προκύπτουν σημαντικά συμπεράσματα αναφορικά με το βαθμό αποδοχής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων έναντι των κλασικών φαρμάκων και των αντίστοιχων πρότυπων βιολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Είναι σημαντικό να ενισχυθεί ο τομέας της συνταγογράφησης αυτών με την συνεχή ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με τα οφέλη της χορήγησης τους.

2 ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

2.1 Χαρακτηριστικά βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων

Τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα συνιστούν ένα από τα κυριότερα εργαλεία της βιοτεχνολογίας και της Γενετικής Μηχανικής στον αγώνα για την αντιμετώπιση χρόνιων νοσημάτων. Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενειών όπως είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα αλλά και οι νεοπλασίες δύναται πλέον να πραγματοποιηθεί με τη χορήγηση δραστικών βιολογικών παραγόντων. Τα βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα αποτελούν προϊόντα ζώντων οργανισμών και παρουσιάζουν πιο σύνθετη δομή καθώς και μεγαλύτερο μοριακό βάρος σε σχέση με τα συμβατικά φάρμακα χημικής παρασκευής, ενώ η βιοδιαθεσιμότητα αυτών επιχειρεί να μειώσει το κόστος των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Η παραγωγή ανάλογων με αυτά βιολογικών μορίων αναφέρεται ως «βιο-ομοειδή» φαρμακευτικά προϊόντα (Mysler et al., 2016). Ο όρος «βιο-ομοειδή» ή «παρόμοια βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα» («*biosimilars*») ή «*similar biological medical products*») χρησιμοποιείται με στόχο την περιγραφή φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία προέρχονται από ζώντες οργανισμούς μέσω τεχνικών Γενετικής Μηχανικής και βιοτεχνολογίας και τα οποία παρασκευάζονται, βασιζόμενα σε ήδη εγκεκριμένα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Πρόκειται στην πράξη για φάρμακα, τα οποία είναι παρόμοια αλλά όχι ταυτόσημα σε σχέση με βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα, των οποίων η κυκλοφορία έχει ήδη εγκριθεί και τα οποία καλούνται «*πρωτότυπα φάρμακα*» ή «*φάρμακα αναφοράς*» (Mikhail & Farouk, 2013; van Aerts et al., 2014). Οι ομοιότητες τους με τα φάρμακα αναφοράς σε ό,τι αφορά τη βιολογική δραστηριότητα, τα ποιοτικά χαρακτηριστικά και την πρόκληση ανοσογονικότητας αποτελούν χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν την χορήγηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε ενδείξεις όπου χορηγείται το πρωτότυπο φάρμακο, καθώς τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα εμπεριέχουν εκδοχή της βασικής δραστικής ουσίας, η οποία εντοπίζεται στο βιολογικό φάρμακο αναφοράς (Declerck et al., 2015).

Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα αφορούν επομένως βιολογικά προϊόντα, που παρουσιάζουν βασικές ομοιότητες με άλλα βιολογικά προϊόντα, τα οποία έχουν ήδη λάβει άδεια έγκρισης της κυκλοφορίας τους προς χρήση από τους ασθενείς. Η χημική τους σύσταση κατά συνέπεια οφείλει να είναι ταυτόσημη με εκείνη του πρωτότυπου φαρμάκου και μέσω μελετών

βιολογικής ισοδυναμίας να αποτυπώνονται παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Στην πράξη η δραστική ουσία, που περικλείεται στο βιο-ομοειδές προϊόν, είναι παρόμοια με εκείνη που περιέχεται στο προϊόν αναφοράς, ενώ η δοσολογία που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου είναι κατά κανόνα ισόποση (Abraham, 2013). Ελάχιστονες διαφορές είναι δυνατό να εντοπισθούν και οφείλονται κυρίως στην πολύπλοκη δομή των βιο-ομοειδών φαρμάκων αλλά και στις μεθόδους παραγωγής τους. Οι τεχνικές παρασκευής τους χαρακτηρίζονται ως πολυδιάστατες και περιλαμβάνουν μεθόδους γενετικής και βιοτεχνολογίας όπως είναι η κλωνοποίηση, η δημιουργία ανασυνδυασμένων μορίων γενετικού υλικού, η καλλιέργεια κυττάρων ξενιστών όπως επίσης και οι διαδικασίες της ζύμωσης και της τελικής επεξεργασίας και καθαρισμού της ουσίας (Döner & Kay, 2015; Mysler et al., 2016). Κάθε στάδιο της παρασκευής υπόκειται σε αυστηρούς κανόνες και οποιαδήποτε παραλλαγή αυτών δύναται να επιφέρει σαφείς τροποποιήσεις αναφορικά με τη δραστικότητα του τελικού προϊόντος. Οι μικρές αυτές διαφορές, οι οποίες εντοπίζονται σε σχέση με τα ανενεργά συστατικά, δεν προκαλούν κλινικά σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά τη δράση και την παρεχόμενη ασφάλεια του προϊόντος, υποστηρίζοντας τη χορήγηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων σε όμοιες κλινικές καταστάσεις με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς (Tóthfalusi et al., 2014; Declerck et al., 2016).

2.2 Ιστορική αναδρομή

Κύρια αιτία παραγωγής και ανάπτυξης των βιο-ομοειδών προϊόντων υπήρξε η αναγκαιότητα της μείωσης των δαπανών, που αφορούν τις φαρμακευτικές παροχές στον τομέα της υγείας. Οι βιολογικοί παράγοντες συγκαταλέγονται στην κατηγορία των φαρμακευτικών θεραπειών με υψηλό κόστος και ο σχεδιασμός των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων επιχείρησε να προσφέρει τη δυνατότητα μιας εναλλακτικής χαμηλότερου κόστους. Παράλληλα, το κόστος παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμάκων παρουσιάζεται μικρότερο σε σχέση με την παρασκευή των συμβατικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η ανάπτυξη της νέας αυτής γενιάς βιο-φαρμακευτικών προϊόντων, των οποίων η παραγωγή στηρίζεται σε ζώντες οργανισμούς, προέκυψε χάρη στην ραγδαία τεχνολογική ανάπτυξη των τελευταίων δεκαετιών και κυρίως στην εξέλιξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA και της Γενετικής Μηχανικής (Isakov et al., 2016; Danese et al., 2017).

Η πρώτη απόπειρα εφαρμογής γενετικών τεχνικών, με στόχο την παρασκευή αποτελεσματικών και ασφαλών φαρμακευτικών σκευασμάτων βιολογικής προέλευσης, πραγματοποιήθηκε το 1982 και εξελίχθηκε με ταχείς ρυθμούς. Χρησιμοποιώντας προκαρυωτικούς μικροοργανισμούς και με τη χρήση μεθόδων της Γενετικής Μηχανικής και συγκεκριμένα της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA επιτεύχθηκε η σύνθεση ανθρώπινης ινσουλίνης. Η επιτυχία αυτή αποτέλεσε το έναυσμα για την παρασκευή μιας νέας τάξης βιολογικών φαρμάκων μέσω ζώντων οργανισμών και με μεθόδους διαφορετικές σε σχέση με τα συμβατά φαρμακευτικά σκευάσματα. Η ανάπτυξη φαρμάκων με τη χρήση βιολογικών μεθόδων και με τη βοήθεια ζωντανών οργανισμών καθιερώθηκε και αναπτύχθηκε βασιζόμενη στην ταυτόχρονη ανάπτυξη των εργαστηριακών τεχνικών (Weise et al., 2014; Dörner & Kay, 2015). Η είσοδος των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων στην κλινική ιατρική βοήθησε σημαντικά στη διαχείριση και στην αντιμετώπιση νοσημάτων απειλητικών για τη ζωή, όπως είναι χρόνιες παθήσεις, στην κατηγορία των οποίων συγκαταλέγεται ο Σακχαρώδης Διαβήτης αλλά και σοβαρών νοσημάτων όπως είναι ο καρκίνος (Declerck et al., 2015).

Σημαντικός σταθμός στην εξέλιξη των βιολογικών και βιο-ομοειδών φαρμάκων αποτέλεσε το 1984 η κίνηση της Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act, η οποία με τη θέσπιση αντίστοιχης νομοθετικής ρύθμισης παρείχε τη δυνατότητα στο US Food and Drug Administration (FDA) να μπορεί να αποδεχθεί εφαρμογές ποικιλιών κλασικών φαρμακευτικών σκευασμάτων, οι οποίες παρασκευάστηκαν με τη βοήθεια βιοχημικών και βιοτεχνολογικών τεχνικών. Βασική προϋπόθεση σε ό,τι αφορά την αποδοχή αυτών ορίστηκε η διασφάλιση όλων των απαιτούμενων όρων αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων σε σύγκριση με τα πρωτότυπα σκευάσματα (Abraham, 2013). Η ανάπτυξη των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας παρουσίασε υψηλή αύξηση κυρίως λόγω της παρασκευής των μονοκλωνικών αντισωμάτων, των οποίων η εξέλιξη ήταν ταχύτερη. Ο τομέας της φαρμακοβιομηχανίας μετατόπισε σταδιακά το ενδιαφέρον του από τα μικρά μόρια χημικής φύσης στα μεγάλα πρωτεϊνικά μόρια (van Aerts et al., 2014; Socinski et al., 2015).

Το 2006 προωθήθηκε στη φαρμακευτική αγορά το πρώτο εγκεκριμένο βιο-ομοειδές προϊόν, το Omnitrope® (somatropin, σωματοτροπίνη). Η έγκριση της κυκλοφορίας αυτού δόθηκε στην φαρμακευτική εταιρεία Sandoz συγκεκριμένα τον Απρίλιο του 2006 από την European Medicines Agency (EMA), ενώ σχεδόν ταυτόχρονα δόθηκε και η αντίστοιχη έγκριση για την κυκλοφορία αυτού στην Ελλάδα από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ). Στον τομέα της

φροντίδας ογκολογικών ασθενών η ερυθροποιητίνη αποτέλεσε το πρώτο εγκεκριμένο από την European Medicines Agency (EMA) βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο και χορηγήθηκε για πρώτη φορά το 2007. Η έκδοση το 2006 σχετικής Οδηγίας από την EMA αναφορικά με την βιοισοδύναμη θεραπευτική δυναμική των βιο-ομοειδών φαρμάκων αποτέλεσε τη βάση για την κυκλοφορία 19 συνολικά προϊόντων αυτής της κατηγορίας στην ευρωπαϊκή αγορά (Mikhail & Farouk, 2013). Η κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στις ΗΠΑ παρουσίασε μια σαφή καθυστέρηση και μόλις το 2015 δόθηκε από τον US Food and Drug Administration (FDA) η έγκριση για την κυκλοφορία του Zarxio® (filgrastim), του πρώτου βιο-ομοειδούς προϊόντος, το οποίο προωθήθηκε επίσης από την φαρμακευτική εταιρεία Sandoz (Weise et al., 2014; Isakov et al., 2016).

Η αύξηση της διαθεσιμότητας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων τα επόμενα χρόνια στηρίχθηκε στη λήξη της πατέντας ενός σημαντικού αριθμού βιολογικών φαρμάκων, γεγονός που έθεσε στην κυκλοφορία ένα σημαντικό αριθμό νέων βιο-ομοειδών προϊόντων (Socinski et al., 2015). Σημαντικό βήμα προς την κατεύθυνση της προώθησης των βιολογικών και βιο-ομοειδών φαρμάκων στον τομέα της ογκολογίας αποτέλεσε η έγκριση που δόθηκε το 2017 σε ό,τι αφορά τη χορήγηση της rituximab, ενός βιο-ομοειδούς αντισώματος με στόχο την θεραπεία ογκολογικών ασθενών. Σε Συνέδριο, το οποίο πραγματοποιήθηκε στο Λονδίνο (23-24/3/2017), εκτιμήθηκαν τα οφέλη της χρήσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων και τονίστηκε η αποτελεσματικότητά τους σε συνδυασμό με την μικρότερη οικονομική επιβάρυνση που επιφέρουν (Danese et al., 2017).

Η συνταγογράφηση βιο-ομοειδών φαρμάκων σε σχέση με τα φάρμακα αναφοράς συνίσταται, ιδίως σε ό,τι αφορά την παροχή φροντίδας σε ογκολογικούς ασθενείς. Η προώθηση θεραπευτικών σχημάτων με τη χρήση βιολογικών παραγόντων τα επόμενα χρόνια αναμένεται να βελτιώσει την ποιότητα ζωής σε παγκόσμιο επίπεδο ατόμων που πάσχουν από σοβαρές παθήσεις ποικίλης αιτιολογίας. Επιπρόσθετα, η χρήση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων αποφέρει και έμμεσα οφέλη, μειώνοντας το κόστος της παροχής υγειονομικής περίθαλψης. Τα βιο-ομοειδή φάρμακα, με δεδομένο ότι δε συνοδεύονται από το αντίστοιχο κόστος της πρωτογενούς έρευνας, συγκαταλέγονται συνεπώς στις αποδοτικές οικονομικά προσεγγίσεις σε ό,τι αφορά την θεραπεία χρόνιων και σοβαρών νοσημάτων (Socinski et al., 2015).

2.3 Κοινά στοιχεία και διαφορές βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων, γενόσημων και φαρμακευτικών προϊόντων αναφοράς

Τα παραδοσιακά φαρμακευτικά σκευάσματα συνιστούν ενώσεις μικρού μοριακού βάρους, οι οποίες προκύπτουν μέσω ποικίλων χημικών διεργασιών. Η αξιόπιστη αναπαραγωγή των τεχνικών παρασκευής τους σε συνδυασμό με τη δυνατότητα αναλυτικής περιγραφής αυτών επιτρέπει την δημιουργία μορίων δομικά πανομοιότυπων με αυτά τα οποία καλούνται «γενόσημα» (generics). Η ομοιότητα σε σχέση με τη δραστικότητα και την αποτελεσματικότητα ανάμεσα στα παραδοσιακά φαρμακευτικά προϊόντα και στα γενόσημα φάρμακα είναι σαφώς υψηλή (Declerck et al., 2015).

Σε αντίθεση με τα συμβατικά παραδοσιακά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία και παρασκευάζονται με τη βοήθεια χημικών μεθόδων, τα βιολογικά προϊόντα παρασκευάζονται με βάση βιολογικές πηγές, μέσω εφαρμογών βιοτεχνολογίας. Ορισμένες από τις ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή τους δύναται να εντοπίζονται ήδη στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα βιολογικά προϊόντα είναι επομένως ουσίες, οι οποίες προκύπτουν από ζώντες οργανισμούς, που έχουν υποστεί γενετική τροποποίηση και οι μέθοδοι παρασκευής τους χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό πολυπλοκότητας (Abraham, 2013). Το αποτέλεσμα είναι η παρασκευή των βιολογικών φαρμάκων από ζωντανούς οργανισμούς να παρουσιάζει υψηλή μεταβλητότητα και ως συνέπεια αυτού η ενεργή δραστική ουσία των τελικών φαρμακευτικών προϊόντων βιολογικής προέλευσης να χαρακτηρίζεται από ένα σχετικά αξιολογήσιμο βαθμό ετερογένειας. Κρίνεται καίριο η μεταβλητότητα αυτή να εμπίπτει εντός ενός αποδεκτού εύρους ορίων με στόχο την εξασφάλιση της λειτουργικότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του σκευάσματος. Προκειμένου να επιτευχθεί η κατά το δυνατό διασφάλιση των προδιαγραφών αυτών οι διαδικασίες παρασκευής υπόκεινται σε προσαρμοστικές ρυθμίσεις (Danese et al., 2017). Σε κάθε περίπτωση όμως εντοπίζεται ένα μικρό επίπεδο μεταβλητότητας ακόμη και στην ίδια παρτίδα βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το οποίο δεν παρατηρείται στην περίπτωση των συμβατικών φαρμάκων. Ομοίως τα βιο-ομοειδή φάρμακα συνιστούν προϊόντα βιοτεχνολογικών εφαρμογών όπως και οι ήδη εγκεκριμένοι βιολογικοί φαρμακευτικοί παράγοντες. Η ιδιαιτερότητα των απαιτούμενων διαδικασιών και η αδυναμία της πιστής επανάληψής τους αποτελούν το λόγο που τα βιο-ομοειδή φάρμακα δεν προκύπτουν απόλυτα όμοια με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς (Declerck et al., 2016).

Επιπρόσθετα, βάση του ορισμού τους τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα δεν θεωρούνται γενόσημα, καθώς δεν ακολουθείται η ίδια ακριβώς διαδικασία παραγωγής με τα αντίστοιχα προϊόντα αναφοράς, οπότε σαφώς και δεν χαρακτηρίζονται ως πανομοιότητα ή ταυτόσημα με αυτά. Η υποκατάσταση των πρωτότυπων φαρμακευτικών σκευασμάτων με τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή τους υπόκειται σε μια σειρά επαρκών δοκιμασιών προκειμένου να δοθεί η ανάλογη έγκριση (Isakov et al., 2016). Τα βιο-ομοειδή στην πράξη συνιστούν μια νέα κατηγορία βιο-φαρμακευτικών παραγόντων, που στην πλειοψηφία τους αποτελούν μεγάλα πρωτεϊνικά μόρια και οι οποίοι παρουσιάζουν ομοιότητες σε ό,τι αφορά τη δραστηριότητα, αλλά δεν είναι απόλυτα όμοιοι με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς (Dörner & Kay, 2015).

Η αδυναμία πιστής αναπαραγωγής, η οποία χαρακτηρίζει την παρασκευή ενός βιολογικού προϊόντος, στοιχειοθετεί τη σαφή διάκριση αυτών σε σχέση με τα συμβατικά φαρμακευτικά προϊόντα και διαφοροποιεί αντιστοίχως τα βιο-ομοειδή φάρμακα σε σχέση με τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα. Στην πράξη τα βιο-ομοειδή φάρμακα περικλείουν μια ομάδα βιολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων, των οποίων η δημιουργία παρουσιάζεται πιο πολύπλοκη σε σχέση με εκείνη των γενόσημων φαρμάκων (Tóthfalusi et al., 2014; Declerck et al., 2015).

Τα βιο-ομοειδή επομένως αποτελούν βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα, στα οποία η δραστική ουσία παράγεται από ζώντες οργανισμούς και σχεδιάζονται με τρόπο ώστε να είναι παρόμοια με τα ήδη υφιστάμενα στην κυκλοφορία βιολογικά φάρμακα. Σε αντίθεση, τα γενόσημα φάρμακα εμφανίζουν απλούστερη χημική δομή και χαρακτηρίζονται ως πανομοιότυπα με τα ήδη κυκλοφορούντα νομίμως φάρμακα αναφοράς. Τα γενόσημα φάρμακα περιέχουν την ίδια ακριβώς δραστική ουσία με αυτά και χορηγούνται σε ίση δόση προκειμένου να αντιμετωπισθεί η ίδια νόσος. Για το λόγο αυτό παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες σε ό,τι αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών σε σύγκριση με το πρωτότυπο φάρμακο (Mysler et al., 2016). Η δοσολογία είναι όμοια όπως και η οδός χορήγησης ενώ η παρασκευή τους είναι σχετικά απλή μέσω χημικών διεργασιών που δύναται να επαναληφθούν με ακρίβεια. Διαφορές ανάμεσα στα γενόσημα και στα φάρμακα αναφοράς εντοπίζονται στην ονομασία τους, αν και συχνά διατηρούν το ίδιο «*brand name*», στην εμφάνιση τους και στον τρόπο συσκευασίας τους (Mikhail & Farouk, 2013).

Βασική παράμετρος στην παρασκευή τόσο των συμβατικών φαρμάκων αναφοράς όσο και των γενόσημων συνιστούν οι χημικές μέθοδοι παραγωγής τους. Λόγω της απόλυτα ελεγχόμενης

φύσης των διαδικασιών σε ό,τι αφορά τα χημικώς συντιθέμενα φαρμακευτικά σκευάσματα προκύπτει σε κάθε περίπτωση ακριβώς το ίδιο προϊόν (Abraham, 2013). Αντιθέτως, τα προϊόντα των οποίων η παρασκευή περικλείει τη χρήση βιολογικών παραγόντων δε δύναται να προκύψουν χημικώς απόλυτα ταυτόσημα μεταξύ τους, μολονότι είναι εφικτό να εμφανίσουν υψηλά επίπεδα ομοιότητας. Η αξιοποίηση ζώντων οργανισμών στις διαδικασίες παρασκευής των βιολογικών και βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων δυσχεραίνει σημαντικά τη δυνατότητα αναπαραγωγής των εφαρμοζόμενων τεχνικών με τρόπο ακριβή και προβλέψιμο (Declerck et al., 2016).

Επιπρόσθετα, πιθανές διαφορές στην μοριακή δομή και επομένως στην αντιγονικότητα ανάμεσα στα βιο-ομοειδή προϊόντα και στα φαρμακευτικά σκευάσματα αναφοράς είναι πιθανό να επιφέρουν και διαφοροποιήσεις σε σχέση με τη δραστηριότητα τους. Είναι βασικό να τονισθεί το γεγονός ότι η χρήση του όρου «βιο-ομοειδές» κατά βάση αναφέρεται στην υψηλή ομοιότητα του σκευάσματος με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς και δεν προκαθορίζει την διασφάλιση απόλυτα όμοιων κλινικών οφελών. Αντίθετα, τα γενόσημα χαρακτηρίζονται από όμοια λειτουργικότητα και συνεπώς την όμοια κλινική δραστηριότητα με τα αντίστοιχα φάρμακα αναφοράς (Danese et al., 2017).

Η εφαρμογή διαφορετικών οδηγιών και διακριτών κανόνων σε ό,τι αφορά την έγκριση και ένταξη στην φαρμακευτική αγορά ανάμεσα στα γενόσημα και στα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα στηρίζεται στις κύριες αυτές διαφορές. Συγκεκριμένα, η ισοδυναμία ενός γενόσημου φαρμάκου με ένα πρωτότυπο φάρμακο αναφοράς βασίζεται σε εργαστηριακές αποδείξεις βιολογικής ισοδυναμίας. Οι αποδείξεις αυτές αφορούν εργαστηριακούς ελέγχους, κατά τους οποίους ίδια δόση γενόσημου και φαρμάκου αναφοράς επάγουν σε ίσους χρόνους ίδιες συγκεντρώσεις δραστικής ουσίας και ίδια συνεπώς δραστηριότητα στο αίμα ασθενών στους οποίους και χορηγήθηκαν. Προκειμένου να επιτευχθεί ασφαλής σύγκριση της δραστηριότητας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων με τα αντίστοιχα φάρμακα αναφοράς είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν μελέτες με τιμές καθίζησης αίματος (TKA). Η ισοδυναμία δραστηριότητας αποδεικνύεται έπειτα από την εκτενή καταγραφή του συνόλου των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών των ουσιών αυτών (Socinski et al., 2015).

Λόγω των διαφορών που εντοπίζονται ανάμεσα στα γενόσημα φαρμακευτικά σκευάσματα και στα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα θέτονται και διαφορετικές προϋποθέσεις αναφορικά

με την προώθηση της ανταλλαξιμότητας τους και της συνταγογράφησης αυτών. Η έγκριση σε ό,τι αφορά τα γενόσημα φάρμακα ορίζεται από τις οδηγίες που ισχύουν για κάθε νεοεισερχόμενο στην αγορά φαρμακευτικό προϊόν, ενώ τα βιο-ομοειδή διέπονται από κανόνες που αφορούν τα βιολογικά προϊόντα (Declerck et al., 2016). Το γεγονός αυτό αποτυπώνεται στο βαθμό αποδοχής των βιο-ομοειδών προϊόντων από τους επαγγελματίες υγείας, ο οποίος διαφέρει και επηρεάζει σημαντικά το επίπεδο ένταξης των βιο-ομοειδών προϊόντων στη σύγχρονη φαρμακευτική αγορά. Η ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε θεραπευτικά σχήματα παρουσιάζεται σαφώς μικρότερη και η εναλλαγή του αρχικού φαρμακευτικού σκευάσματος αναφοράς με το αντίστοιχο γενόσημο φάρμακο συχνά εμφανίζει μεγαλύτερη ανταπόκριση (van Aerts et al., 2014; Danese et al., 2017).

2.4 Διάκριση βιο-ομοειδών και γενόσημων φαρμάκων

Ένα από τα κυριότερα προβλήματα αναφορικά με την κυκλοφορία και τη συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων αποτελεί το γεγονός ότι, παρά τις κυρίαρχες διαφορές τους με τα γενόσημα φαρμακευτικά σκευάσματα, αρκετοί επαγγελματίες υγείας εξακολουθούν να αδυνατούν να τα διακρίνουν και εσφαλμένα τα κατηγοριοποιούν ως αντίγραφα του αρχικού φαρμακευτικού προϊόντος ή του φαρμάκου αναφοράς. Το φαινόμενο αυτό εντείνεται σε ό,τι αφορά τους απλούς πολίτες, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μια συγκεχυμένη αντίληψη αναφορικά με τις διαφορές των δύο αυτών φαρμακευτικών προϊόντων (Péntek et al., 2017; Zucchetti et al., 2019). Μολονότι τα βιο-ομοειδή φάρμακα βασίζονται σε όμοια εμπορική ιδέα προώθησης με τα γενόσημα φαρμακευτικά σκευάσματα και διατίθενται στους ασθενείς μετά τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας του αρχικού βασικού φαρμάκου, πρόκειται για δύο πλήρως διακριτά φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο σε σχέση με τη δομή όσο και με τα κριτήρια που διέπουν την έγκριση διανομής τους (Rompos et al., 2015).

Η μικρή, απλή και απόλυτα καθορισμένη μοριακή δομή των γενόσημων φαρμάκων επιτρέπει τον εύκολο χαρακτηρισμό τους σε αντίθεση με τα περισσότερο πολύπλοκα βιο-ομοειδή σκευάσματα, τα οποία και υπόκεινται σε ποικίλες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις. Η μετα-μεταφραστική τροποποίηση αποτελεί κατά βάση την αποκοπή αμινοξέων από σημεία του πρόδρομου πρωτεϊνικού μορίου με στόχο την ενεργοποίηση της λειτουργικότητας του. Ο δομικός και λειτουργικός χαρακτηρισμός των βιο-ομοειδών παρουσιάζεται επομένως περισσότερο

σύνθετος και απαιτεί μεγαλύτερη ανάλυση σε σχέση με την περίπτωση των γενόσημων φαρμακευτικών προϊόντων (de Mora & Fauser, 2017; Agbogbo et al., 2019).

Επιπρόσθετα, η σταθερότητα της μοριακής δομής των γενόσημων, η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο στην απλή τους σύσταση, διευκολύνει σημαντικά την αποθήκευσή τους. Σε ό,τι αφορά τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως ισχύει με την πλειονότητα των μοριακών συμπλεγμάτων βιολογικής φύσης, οι μέθοδοι χειρισμού αλλά και οι συνθήκες αποθήκευσής τους απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή, καθώς πρόκειται για προϊόντα αυξημένης ευαισθησίας και επομένως θα πρέπει να διασφαλίζονται οι κατάλληλες συνθήκες αναφορικά με τη διαχείρισή τους από τη στιγμή ακόμη της παρασκευής τους (Constantin et al., 2019).

Βασικό επίσης σημείο διάκρισης ανάμεσα στα γενόσημα και στα βιο-ομοειδή φάρμακα αποτελεί η απουσία από τα πρώτα κάθε ουσιαστικού ανοσογονικού δυναμικού, με αποτέλεσμα την αδυναμία τους να προκαλέσουν οποιασδήποτε μορφής ανοσοβιολογική απόκριση. Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα αντιθέτως έχουν τη δυνατότητα να χαρακτηριστούν ως ανοσογόνα, όπως ισχύει και για τα λοιπά φάρμακα αναφοράς βιολογικής προέλευσης (Farhat et al., 2018).

Η απλούστερη δομή και η απουσία πολύπλοκων διαδικασιών σύνθεσης και τροποποίησης των γενόσημων φαρμάκων σαφώς και επιτρέπει την απόλυτη και πιστή παρασκευή πολλαπλών αντιγράφων αυτών, μέσω προβλέψιμων διαδικασιών υψηλής ακρίβειας. Τα βιο-ομοειδή, ακολουθώντας τις τεχνικές παρασκευής των βιολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία συνιστούν τα φάρμακα αναφοράς της κατηγορίας τους, προϋποθέτουν την υλοποίηση περίπλοκων βιοτεχνολογικών διαδικασιών με τη χρήση έμβιων κυτταρικών σχηματισμών. Η παρουσία ζώντων οργανισμών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής προκαλεί τη μεταβλητότητα των παραγόμενων προϊόντων, παρά τις σαφείς προσπάθειες απόλυτου ελέγχου των επιμέρους βημάτων κατά την ολοκλήρωσή της (Rompas et al., 2015; Barbier et al., 2019).

Η πολυπλοκότητα της παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων αποτυπώνεται στην μακρά χρονική περίοδο, η οποία εκτιμάται ότι πρέπει να παρέλθει προκειμένου να διοχετευτεί ένα φάρμακο αυτής της κατηγορίας στην φαρμακευτική αγορά. Η κύρια αιτία, που παρεμβάλλεται περισσότερο χρόνο, εντοπίζεται στην ανάγκη διενέργειας ενός συνόλου μελετών προκειμένου ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν να λάβει την απαραίτητη έγκριση για την κυκλοφορία του. Μεταξύ των μελετών αυτών συμπεριλαμβάνονται και μελέτες

φαρμακοκινητικής, με στόχο τον μέγιστο έλεγχο του συγκεκριμένου σκευάσματος (de Mora & Fauser, 2017).

Μελέτες ασφάλειας αλλά και σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των βιο-ομοειδών προϊόντων σε σχέση με το αντίστοιχο φάρμακο αναφοράς αυτών επίσης προβλέπονται, ιδίως στην περίπτωση βιο-ομοειδών σκευασμάτων υψηλής περιπλοκότητας. Σε αντίθεση, αυτής της μορφής προκλινικές ερευνητικές διεργασίες δεν είναι απαραίτητο να υλοποιηθούν σε ό,τι αφορά την κατηγορία των γενόσημων φαρμακευτικών προϊόντων, των οποίων την κυκλοφορία ακολουθεί απλώς η τυπική διαδικασία της φαρμακο-επαγρύπνησης. Η ασφάλεια των βιο-ομοειδών φαρμάκων καθορίζεται με βάση κλινικές μελέτες φάσης IV, των οποίων την ολοκλήρωση ακολουθεί ο σχεδιασμός κατάλληλων σχεδίων διαχείρισης των πιθανών απειλών (Agbogbo et al., 2019; Jurczak et al., 2019).

2.5 Συγκριτική ανάλυση βιο-ομοειδών και γενόσημων φαρμάκων

Η παρουσία τόσο των γενόσημων όσο και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στο χώρο της αγοράς φαρμάκων δικαιολογείται με βάση τον ανταγωνισμό κόστους που τον χαρακτηρίζει. Οι φαρμακευτικές βιομηχανίες στηρίζονται στην έρευνα για την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων και η ομαλή ροή αυτών ορίζεται από κανόνες και προστατεύεται με την έκδοση των ανάλογων διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας. Η λήξη της ισχύος του συγκεκριμένου διπλώματος επιτρέπει τον ανταγωνισμό σε ό,τι αφορά την τιμολόγηση, καθώς κάθε φαρμακοβιομηχανία είναι πλέον ελεύθερη να αντιγράψει το αρχικό φαρμακευτικό προϊόν και να το εξάγει στην αγορά (Péntek et al., 2017). Τα γενόσημα καθώς και τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα κατέχουν μια χαμηλότερη θέση σε ό,τι αφορά την τιμή πώλησης τους στην αγορά φαρμάκων σε σχέση με τα αντίστοιχα φάρμακα αναφοράς αυτών, καθώς πρόκειται για σκευάσματα που παράγονται εκτός του διπλώματος ευρεσιτεχνίας. Η κύρια διάκριση μεταξύ των γενόσημων και των βιο-ομοειδών προϊόντων εντοπίζεται στην πιο πρόσφατη εμφάνιση στην φαρμακευτική αγορά των βιο-ομοειδών και συνεπώς στον μικρότερο αριθμό αυτών που έχουν ήδη εγκριθεί (Constantin et al., 2019; Zucchetti et al., 2019).

Ο τύπος αλλά και ο αριθμός των απαιτούμενων κλινικών μελετών μέχρι την τελική έγκριση ενός γενόσημου και ενός βιο-ομοειδούς σκευάσματος ποικίλουν. Η απόφαση αναφορικά με την βιολογική δραστηριότητα ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου σε έναν ασθενή προϋποθέτει να

προηγηθούν εκτεταμένες έρευνες με στόχο την ασφάλεια στη χορήγηση αυτού αλλά και τον καθορισμό των δυνατοτήτων του. Η διασφάλιση κατά το δυνατό της ομοιότητας αυτού με το πρωτότυπο φάρμακο αναφοράς σε επίπεδο φυσικοχημικών αλλά και βιολογικών χαρακτηριστικών ορίζει σε ένα μεγάλο ποσοστό την αποτελεσματικότητα αυτού (Barbier et al., 2019). Αντίθετα η απλούστερη σύνθεση των γενόσημων σκευασμάτων συνιστά προγνωστικό παράγοντα αναφορικά με την αποδοτικότητα τους, αφού πρόκειται για ακριβή αντίγραφα του αρχικού πρότυπου φαρμακευτικού σκευάσματος (de Mora & Fauser, 2017).

Ένα σύνολο διακριτών παραγόντων καθορίζει το εύρος των κλινικών δοκιμών που επιβάλλεται να πραγματοποιηθούν προκειμένου να επιτραπεί η κυκλοφορία στη φαρμακευτική αγορά ενός βιο-ομοειδούς προϊόντος, γεγονός που ενισχύει τη διάκριση τους σε σχέση με τα γενόσημα φάρμακα. Η πολυπλοκότητα της δραστικής ουσίας που εμπεριέχεται σε ένα βιο-ομοειδές προϊόν σε συνδυασμό με την βαθμό ευκολίας του χαρακτηρισμού αυτής, αλλά και ο καθορισμός ενός ευρέως αποδεκτού σημείου σύγκρισης αναφορικά με την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια χορήγησης του, αποτελούν κυρίαρχες παραμέτρους στη διαδικασία ελέγχου (Rompos et al., 2015; Jurczak et al., 2019).

Η συγκριτική ανάλυση μεταξύ των γενόσημων φαρμάκων και των βιο-ομοειδών προϊόντων αποκαλύπτει επιπρόσθετα ένα διακριτό πλάνο συνταγογράφησης αυτών. Τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα εντοπίζεται ότι συνταγογραφούνται κυρίως σε δομές τις Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας από ιατρούς ειδικότητας γενικής ιατρικής ενώ τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα προωθούνται περισσότερο από ειδικούς ιατρούς Νοσοκομειακών Μονάδων. Παράλληλα διαφέρουν εξίσου και επιλεγόμενοι δίαυλοι διανομής τους. Τα γενόσημα διανέμονται κυρίως από φαρμακεία που δραστηριοποιούνται σε όλη την επικράτεια μιας συγκεκριμένης κοινότητας ενώ αντίθετα η χρήση των βιο-ομοειδών προϊόντων περιορίζεται στις νοσοκομειακές μονάδες, με την εισροή τους στους φαρμακοποιούς της κοινότητας να καταγράφεται ακόμη περιορισμένη (Farhat et al., 2018; Agbogbo et al., 2019).

Οι αντιλήψεις των ασθενών απέναντι στα γενόσημα και στα βιο-ομοειδή φάρμακα διαφέρουν αρκετά αναφορικά με την ασφάλεια και την ποιότητα τους και καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό από τους επαγγελματίες υγείας και τη στάση αυτών. Γενικότερα καταγράφεται ένα έντονο ενδιαφέρον των φαρμακοποιών προς την πλευρά των γενόσημων φαρμακευτικών σκευασμάτων μολονότι υποκινούνται συχνά από οικονομικά κίνητρα (Péntek et al., 2017). Τα βιο-

ομοειδή φάρμακα εξακολουθούν να βρίσκονται αντιμέτωπα με σημαντικά εμπόδια, καθώς επιχειρούν να ανταγωνιστούν τα πρωτότυπα φάρμακα βιολογικής προέλευσης για να λάβουν το αντίστοιχο μερίδιο στη φαρμακευτική αγορά. Συγχρόνως οι ενδοιασμοί και οι αμφιβολίες των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με την ασφάλεια αλλά και την αποτελεσματικότητά τους εγείρουν φραγμούς στη συνταγογράφηση τους σε σύγκριση με τα γενόσημα φαρμακευτικά σκευάσματα (de Mora & Fauser, 2017; Barbier et al., 2019).

2.6 Μέθοδοι παρασκευής βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων

Η διαδικασία ανάπτυξης και παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων συνιστά μια περισσότερο πολύπλοκη διαδικασία σε σχέση με εκείνη των φαρμάκων αναφοράς. Στην πράξη οι εταιρείες που δραστηριοποιούνται στον τομέα των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων δεν διαθέτουν πρόσβαση στα δεδομένα παραγωγής των αντίστοιχων πρότυπων βιολογικών φαρμάκων (Isakov et al., 2016). Το γεγονός αυτό επιβάλλει αρχικά στους παραγωγούς των βιο-ομοειδών σκευασμάτων να εφαρμόζουν, με τη βοήθεια κατάλληλων τεχνικών, εκτενείς αναλύσεις αναφορικά με το σύνολο των φυσικοχημικών και βιολογικών γνωρισμάτων του πρότυπου φαρμάκου αναφοράς με στόχο την εξαγωγή σαφών αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών αποτελούν τη βάση του σχεδιασμού και της ανάπτυξης της καινοτόμου διαδικασίας παραγωγής των βιο-ομοειδών προϊόντων. Η διαδικασία αυτή υλοποιείται με βάση την τεχνολογία «*state of art*», η οποία συνιστά μέθοδο αντιγραφής βασικών ιδιοτήτων των φαρμάκων αναφοράς (Mysler et al., 2016).

Κατά συνέπεια η ακολουθία βημάτων, τα οποία εφαρμόζονται κατά τη διαδικασία σχεδιασμού και παραγωγής ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου, περιλαμβάνει αρχικά τη διερεύνηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς και τον προσδιορισμό των κριτηρίων και του επιπέδου της επιθυμητής βιολογικής ομοιότητας. Ακολουθεί ο καθορισμός της πρωτοταγούς αλληλουχίας των αμινοξέων και στη συνέχεια με τη βοήθεια τεχνικών της Γενετικής Μηχανικής κλωνοποιείται το υπεύθυνο για την παραγωγή της συγκεκριμένης πρωτεΐνης γονίδιο, το οποίο εισάγεται εντός κατάλληλου κυττάρου ξενιστή. Ο εντοπισμός του κλώνου, που παράγει το επιθυμητό πρωτεϊνικό μόριο, εξασφαλίζεται με τη χρήση κατάλληλα σχεδιασμένων μορίων ιχνηθετημένων ανιχνευτών. Το παραγόμενο πρωτεϊνικό προϊόν υπόκειται ακολούθως σε μετα-

μεταφραστικές τροποποιήσεις και η ποιότητα του βελτιώνεται με την τελειοποίηση των επιμέρους μεταβλητών της διαδικασίας παραγωγής (Farhat et al., 2018).

Είναι σαφές ότι κάθε εταιρεία παρασκευής βιολογικών παραγόντων διαθέτει και αξιοποιεί μοναδικές και διακριτές κυτταρικές σειρές, αναπτύσσοντας προσωπικές παραγωγικές διαδικασίες και τεχνικές. Κοινό σημείο των διαδικασιών αυτών αποτελεί η επιλογή της πρωτοταγούς αμινικής αλληλουχίας προκειμένου να είναι πανομοιότυπη με εκείνη του βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς. Παράλληλα απαιτείται η τεκμηρίωση της βιο-ομοιότητας μέσα από την εφαρμογή κατάλληλων δοκιμών συγκρισιμότητας (Socinski et al., 2015).

Η διαδικασία παραγωγής βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων αποτελεί μια ιδιαίτερα ευαίσθητη διαδικασία, η οποία απαιτεί υψηλά επίπεδα σταθερότητας και επαναληψιμότητας των παραγόμενων προϊόντων προκειμένου να κριθεί ως αποτελεσματική. Η διασφάλιση της σταθερότητας της διαδικασίας συνιστά παράμετρο ουσιαστικής σημασίας αναφορικά με την ασφάλεια και την αποδοτικότητα των παραγόμενων ουσιών. Για το λόγο αυτό και ο καθορισμός των επιμέρους βημάτων της διαδικασίας παραγωγής αποτελεί καθοριστικό παράγοντα κατά την αδειοδότηση ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου από τις αρμόδιες αρχές. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα ανοσογονικότητας καθώς και οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του παραγόμενου προϊόντος αποτελούν βασικές παραμέτρους κατά τη διαδικασία έγκρισης αυτού (Constantin et al., 2019).

Η επιλογή των μεθόδων, οι οποίες εφαρμόζονται σε κάθε περίπτωση κατά την παραγωγή των βιο-ομοειδών προϊόντων, βασίζεται στην πολυπλοκότητα του επιθυμητού σκευάσματος. Συγχρόνως κρίνεται σημαντικό οι τεχνικές παρασκευής να παρέχουν τη δυνατότητα ανίχνευσης πιθανών διαφορών μεταξύ των φαρμάκων αναφοράς και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων (Barbier et al., 2019). Η σύγκριση με στόχο τον εντοπισμό των διαφορών αυτών επιτυγχάνεται με τη βοήθεια επικυρωμένων μεθόδων ανάλυσης, οι οποίες θέτουν το πλαίσιο αξιολόγησης της σύνθεσης, των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, της μοριακής δομής και των πιθανών μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων, μέσω των οποίων δύναται να προκύψει ένα διαφορετικό τελικό προϊόν. Συνεπώς είναι σαφές ότι απαιτείται η διενέργεια πολλαπλών βιολογικών δοκιμών και ποικίλων προσεγγίσεων προκειμένου να επιτευχθεί η επιτυχής σύγκριση των βιο-ομοειδών προϊόντων και των φαρμακευτικών σκευασμάτων αναφοράς με βάση τη φύση και το επίπεδο της βιολογικής τους δραστηριότητας (van Aerts et al., 2014).

Σε ότι αφορά το πεδίο παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμάκων, βασικό σημείο επίσης αποτελεί και η σύγκριση της σταθερότητας ανάμεσα στο βιο-ομοειδές προϊόν και στο αντίστοιχο φάρμακο αναφοράς. Οι προσμίξεις, που εντοπίζονται κατά τις διαδικασίες παρασκευής βιολογικών φαρμάκων, θα πρέπει να υπόκεινται σε διαδικασίες ταυτοποίησης καθώς διαφοροποιούνται με δεδομένο ότι καθορίζονται κάθε φορά από τη διαδικασία που ακολουθείται κατά την παρασκευή του προϊόντος. Ως προσμίξεις ορίζονται τα αντιδραστήρια καθαρισμού, αλλά και οι πρωτεΐνες και το γενετικό υλικό του κυττάρου ξενιστή (de Mora & Fauser, 2017). Ο έλεγχος συγκρισιμότητας της σταθερότητας δεν είναι εφικτό να εφαρμοσθεί με απόλυτη ακρίβεια, λόγω της διαφορετικότητας που εντοπίζεται σε σχέση με τις προαναφερόμενες προσμίξεις. Συνεπώς η άσκηση συγκρισιμότητας των βιο-ομοειδών φαρμάκων αναφέρεται κατά βάση στην κάλυψη του ίδιου επιπέδου απαιτήσεων με το βιολογικό προϊόν αναφοράς (Weise et al., 2014).

Κύριο στάδιο της διαδικασίας παρασκευής αποτελεί επιπρόσθετα ο έλεγχος της ποιότητας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων, ο οποίος περιλαμβάνει το σαφή χαρακτηρισμό της δραστικής τους ουσίας αλλά και την άσκηση συγκρισιμότητας σε σχέση με την ομοιότητα των βιολογικών ιδιοτήτων του προϊόντος αναφοράς και των βιο-ομοειδών σκευασμάτων αυτού. Τις μελέτες ποιότητας ακολουθούν μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας και η απόφαση εισόδου ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά καθορίζεται κυρίως από το εάν τα επίπεδα αυτά κρίνονται ως παρόμοια με το φάρμακο αναφοράς και από το εάν παρουσιάζει συγκρίσιμο ή βελτιωμένο θεραπευτικό ισοδύναμο σε σχέση με αυτό (Tóthfalusi et al., 2014; Agbogbo et al., 2019).

2.7 Κλινικές μελέτες με στόχο την έγκριση της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων

Η ανάπτυξη ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος πραγματοποιείται με στόχο να είναι παρόμοιο με το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο, του οποίου όμως το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας έχει ήδη λήξει. Κατά συνέπεια, η δραστική ουσία τόσο του προϊόντος αναφοράς όσο και του βιο-ομοειδούς φαρμάκου είναι ουσιαστικά η ίδια βιολογική ουσία και οι μικρές διαφοροποιήσεις, που δύναται να προκύψουν, οφείλονται κυρίως στην πολυπλοκότητα των μεθόδων παραγωγής (Zeng et al., 2018). Η απόφαση για την έγκριση της κυκλοφορίας και επομένως της συνταγογράφησης του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος στον ασθενή απαιτεί την πραγματοποίηση

κλινικών μελετών, με στόχο να διασφαλισθεί η κατά το δυνατό μεγαλύτερη ομοιότητά του με το προϊόν αναφοράς και συγχρόνως η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά του (Alten & Cronstein, 2015; Cazap et al., 2018; Tu et al., 2019).

Η ανάπτυξη επομένως ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου απαιτεί τη συλλογή δεδομένων, τα οποία συγκρίνουν το υπό εξέταση βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν με το πρότυπο βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Τα δεδομένα αυτά προκύπτουν μέσω μιας ιεραρχημένης ακολουθίας διαδικασιών. Αρχικά, διενεργείται μια σειρά λεπτομερών εργαστηριακών αναλύσεων δομής και λειτουργείας, με στόχο τον χαρακτηρισμό του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος σε σχέση με το βιολογικό προϊόν αναφοράς (Mielke et al., 2016; Zeng et al., 2018). Το αρχικό αυτό στάδιο συνιστά τη βάση της απόδειξης της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ αυτών και η υψηλή σχολαστικότητα κατά τις συγκεκριμένες δοκιμασίες σε ό,τι αφορά την καταγραφή της παρόμοιας δομής και λειτουργίας προϋποθέτει την εφαρμογή επιλεκτικών μη κλινικών *in vivo* δοκιμασιών, εάν αυτές απαιτηθούν, αλλά και μιας σειράς κλινικών δομικών. Η απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας στηρίζεται στην πράξη στο σύνολο των δεδομένων που προκύπτουν από κάθε στάδιο ελέγχου που διενεργήθηκε (Lemery et al., 2017; Schiestl, Zabransky & Sörgel, 2017).

Ο κύριος στόχος των προγραμμάτων των κλινικών δοκιμών σε σχέση με ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό σκεύασμα αποτελεί η επιβεβαίωση ότι οποιαδήποτε πιθανή διαφοροποίηση ανάμεσα στο υπό εξέταση βιο-ομοειδές φάρμακο και στο πρότυπο βιολογικό φάρμακο αναφοράς κρίνεται ως κλινικά μη αξιολογήσιμες, γεγονός που συνεπάγεται την ασφαλή και αποτελεσματική χορήγηση του στους ασθενείς (Markus et al., 2017; Cazap et al., 2018). Επομένως, τόσο ο αριθμός όσο και η φύση των διενεργούμενων κλινικών δοκιμών αναφορικά με την κυκλοφορία ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου καθορίζονται από το βαθμό ανασφάλειας και αβεβαιότητας σε σχέση με τη βιοϊσοδυναμία αυτού, δισταγμοί που πιθανόν να προέκυψαν με βάση τις πρότερες αναλυτικές εργαστηριακές δοκιμασίες ή και τις μη κλινικές *in vivo* μελέτες, στην περίπτωση πραγματοποίησης αυτών (Choy & Jacobs, 2014; Stebbing et al., 2020).

Το πρόγραμμα των κλινικών μελετών περιλαμβάνει συγκριτικές μελέτες φαρμακοκινητικής, με την ταυτόχρονη διενέργεια συγκρίσεων φαρμακοδυναμικής, εάν υφίστανται οι κατάλληλοι βιολογικοί δείκτες για την υλοποίηση αυτών, και εφαρμόζεται συνήθως σε υγιείς εθελοντές. Τυπικά το συγκεκριμένο πρόγραμμα δοκιμασιών ακολουθείται από συγκριτική κλινική μελέτη, με στόχο την καταγραφή της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας

του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος σε μια τουλάχιστον ένδειξη στην οποία χορηγείται το πρότυπο βιολογικό φάρμακο (Reinisch & Smolen, 2015; Schiestl et al., 2017). Είναι σαφές ότι ο στόχος της συγκριτικής κλινικής μελέτης αναφορικά με την αποτελεσματικότητα δεν αποτελεί η απόδειξη των κλινικών πλεονεκτημάτων του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος. Αντιθέτως αποσκοπεί στην επιβεβαίωση της κλινικής ισοδυναμίας του υπό εξέταση βιο-ομοειδούς φαρμάκου με το βιολογικό προϊόν αναφοράς στη βάση καθορισμένων ορίων, με την συμμετοχή συγκεκριμένου πληθυσμού μελέτης, και με απώτερο σκοπό να εντοπιστούν πιθανές διαφοροποιήσεις μεταξύ αυτών (Alten & Cronstein, 2015; Markus et al., 2017). Ως κατάλληλος πληθυσμός μελέτης θεωρείται τυπικά εκείνος στον οποίο σε πρότερες δοκιμασίες το πρωτότυπο βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς παρουσίασε ισχυρό θεραπευτικό αποτέλεσμα και επομένως δύναται να συμβάλει στην αυξημένη δυνατότητα εντοπισμού των πιθανών μικρών διαφοροποιήσεων σε σχέση με το βαθμό αποτελεσματικότητας (Mielke et al., 2016; Zeng et al., 2018). Παράμετροι όπως είναι προηγούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις αλλά και το αποτέλεσμα της χορήγησης συναφών φαρμακευτικών προϊόντων σχετίζονται επίσης με την ευαισθησία των δοκιμασιών αυτής της μορφής και ο αντίκτυπός τους θα πρέπει να συνυπολογισθεί κατά την εξαγωγή των συμπερασμάτων (Nakov et al., 2018; Allocati et al., 2020).

Ιδανικά η πρώτη σειρά δοκιμών πραγματοποιείται σε έναν ομογενή πληθυσμό ασθενών, ο οποίος δύναται να επιλεγεί για παράδειγμα με βάση το βαθμό σοβαρότητας της νόσου, και θέτοντας ένα βραχυπρόθεσμο τελικό όριο σε ό,τι αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα μέσω του οποίου να υπολογίζεται η δραστηριότητα του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκευάσματος. Μελέτες αυτής της μορφής περιλαμβάνουν επίσης λεπτομερείς αναλύσεις σχετικά με την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος καθώς και δοκιμασίες με στόχο την εκτίμηση της ανοσογονικότητας. Το τελικό όριο που επιλέγεται κάθε φορά στις δοκιμασίες αυτές είναι δυνατό να διαφέρει από εκείνο που εφαρμόστηκε κατά την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας του βιολογικού προϊόντος αναφοράς κατά την διενέργεια των κύριων μελετών (Tu et al., 2019; Stebbing et al., 2020).

Προκειμένου να εξετασθεί στατιστικά εάν το υπό εξέταση βιο-ομοειδές προϊόν είναι κατώτερο ή ανώτερο σε επίπεδο αποτελεσματικότητας σε σχέση με το πρότυπο βιολογικό φάρμακο αναφοράς προτείνεται η διεξαγωγή μελετών ισοδυναμίας. Η καταγραφή της βιοϊσοδυναμίας διασφαλίζεται στην περίπτωση που το θεραπευτικό αποτέλεσμα που καταγράφεται εντοπίζεται να βρίσκεται μεταξύ των προτεινόμενων ορίων βιοϊσοδυναμίας. Για το σκοπό αυτό

προτείνεται η πραγματοποίηση one-sided δοκιμασιών και μέσω αυτών η πραγματοποίηση ταυτόχρονα του ελέγχου των μηδενικών υποθέσεων υπεροχής ή κατωτερότητας σε σχέση με το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν. Τα όρια βιοϊσοδυναμίας, που εφαρμόζονται κατά τον έλεγχο αυτό, προκύπτουν από δεδομένα που αφορούν το πρότυπο βιολογικό προϊόν αναφοράς αλλά και από κατάλληλα κλινικά δεδομένα (Cazar et al., 2018; Allocati et al., 2020).

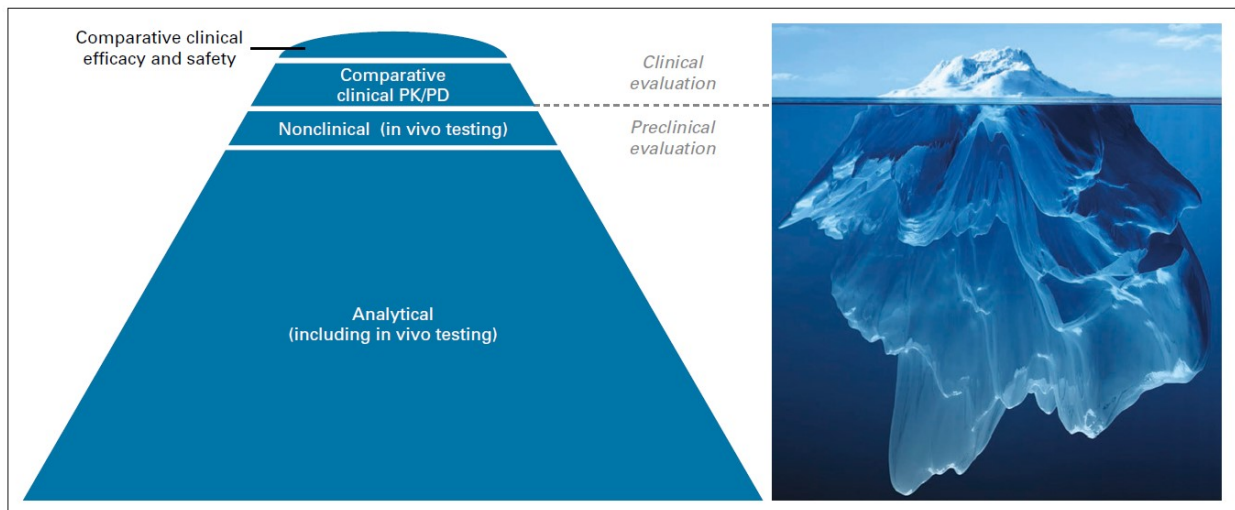
Στην περίπτωση που η βιοϊσοδυναμία αποδειχθεί επιτυχώς μέσα από την εφαρμογή δοκιμασιών σύγκρισης, που περιλαμβάνουν δεδομένα από πρότερες κλινικές μελέτες αναφορικά με συγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ακολουθούν κατάλληλες ρυθμιστικές οδηγίες, οι οποίες επιτρέπουν την επέκταση της χορήγησης του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος σε όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις, στις οποίες χορηγείται το πρότυπο φάρμακο αναφοράς, δίχως να απαιτείται η διενέργεια επιπρόσθετων κλινικών δοκιμασιών. Η διαδικασία αυτή, η οποία καλείται «*επέκταση ενδείξεων*», αποτελεί συνθήκη απαραίτητη για την ανάπτυξη της αγοράς των βιο-ομοειδών φαρμάκων και συνιστά τη βάση της συνταγογράφησης αυτών (Boccia et al., 2017; Markus et al., 2017).

Τόσο από επιστημονικής όσο και από ηθικής πλευράς οι μελέτες σε σχέση με τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα δεν θα πρέπει να επιχειρούν την απόλυτη αντιγραφή του επιπέδου ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς στο σύνολο των ενδείξεων χορήγησης αυτών (Reinisch & Smolen, 2015). Όμως κρίνεται σημαντικό η εφαρμογή της επέκτασης ενδείξεων να προωθείται βάσει ενός συνόλου αναλυτικών, μη κλινικών και κλινικών ευρημάτων, τα οποία να υποστηρίζουν την παρουσία βιοϊσοδυναμίας μεταξύ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων (Markus et al., 2017; Stebbing et al., 2020). Κατά συνέπεια, η επέκταση ενδείξεων αποτελεί πρόκληση στην περίπτωση που ο μηχανισμός δράσης της δραστικής βιολογικής ουσίας περιλαμβάνει πολλαπλούς υποδοχείς ή θέσεις δέσμευσης, των οποίων η εμπλοκή πιθανό να διαφέρει ανάμεσα στις ενδείξεις χορήγησης, που έχουν ήδη διερευνηθεί αναφορικά με το βιο-ομοειδές φαρμακευτικό σκεύασμα, και σε εκείνες που προέκυψαν από επέκταση των ενδείξεων σε σχέση με τη χορήγηση αυτού (Boccia et al., 2017; Schiestl et al., 2017; Allocati et al., 2020).

Με δεδομένο ότι οι επαγγελματίες υγείας και ειδικότερα οι συνταγογράφοι αξιολογούν τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση το σύνολο των κλινικών δοκιμασιών, που έχουν διενεργηθεί για τον έλεγχο αυτών, είναι σημαντικό να διασφαλισθεί η κατανόηση τους αναφορικά

με την αξία του διακριτού ρόλου των συγκριτικών κλινικών μελετών στην περίπτωση της ανάπτυξης ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος (Choy & Jacobs, 2014; Alten & Cronstein, 2015). Αν και το πρότυπο, που καθορίζει την ανάπτυξη και την έγκριση ενός νέου βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, υποστηρίζει ότι η εδραίωση ενός θετικού ισοζυγίου οφέλους – κινδύνου ορίζεται κυρίως στη βάση ελεγχόμενων δοκιμασιών, που καταγράφουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτού σε κάθε προβαλλόμενη ένδειξη, δεν ισχύει το ίδιο και στην περίπτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων (Lemery et al., 2017; Markus et al., 2017). Στην περίπτωση αυτών, το θετικό ισοζύγιο οφέλους – κινδύνου ορίζεται στη βάση του συνόλου των αποδείξεων, που αναδεικνύουν την παρουσία βιοϊσοδυναμίας σε σχέση με το πρότυπο βιολογικό φάρμακο, η οποία καταγράφεται μέσω συγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας, που συμβάλουν στην επιβεβαίωση της λειτουργικότητας, καθώς και μέσω ιδιαίτερα ευαίσθητων δοκιμασιών ανάλυσης (Mielke et al., 2016; Nakon et al., 2018). Οι συγκεκριμένες τεχνικές ανάλυσης χαρακτηρίζονται από ένα αρκετά υψηλότερο βαθμό ευαισθησίας σε σχέση με τις κλινικές μελέτες, που υλοποιούνται με στόχο τον εντοπισμό πιθανών διαφοροποιήσεων. Επιπρόσθετα έχει αποδειχθεί ότι σημαντικές διαφορές, που αφορούν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος, δεν είναι δυνατό να αξιολογηθούν μέσω της χρήσης αποκλειστικά κλινικών μελετών (Zeng et al., 2018; Allocati et al., 2020).

Η Εικόνα 2.1 απεικονίζει το σύνολο των δοκιμασιών με στόχο την απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας ανάμεσα στα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα και στα πρότυπα βιολογικά φάρμακα αναφοράς. Οι εκτεταμένες δοκιμασίες ανάλυσης, με στόχο το χαρακτηρισμό του υπό εξέταση βιο-ομοειδούς φαρμάκου και του αντίστοιχου πρωτότυπου βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, πραγματοποιούνται με την εφαρμογή μιας σειράς συγκριτικών αναλύσεων δομής και λειτουργικότητας. Πρόκειται για ένα σύνολο δοκιμασιών, μέσω των οποίων διασφαλίζεται η ανάδειξη της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ των δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων. Στη συνέχεια τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας δρουν ως επιβεβαίωση των πρότερων μελετών και συνιστούν στην πράξη την κορυφή του «παγόβουνου», με στόχο την τελική έγκριση του υπό εξέταση βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος (Stebbing et al., 2020).



Εικόνα 2.1: Το σύνολο των απαιτούμενων δοκιμασιών με στόχο την απόδειξη βιοϊσοδυναμίας μεταξύ των βιο-ομοειδών φαρμάκων και των πρότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων. (Πηγή: Stebbing et al., 2020)

Οι κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής αποδεικνύουν επομένως το επίπεδο ισοδυναμίας της δραστικής ουσίας, που περιέχεται στο βιο-ομοειδές φάρμακο σε σχέση με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Η είσοδος των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην φαρμακευτική αγορά επέβαλε την διάκριση των συγκριτικών κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, που τυπικά συνιστούν το τελικό στάδιο ελέγχου αυτής της κατηγορίας φαρμακευτικών σκευασμάτων, από την συμβατική κλινική φάση III που εφαρμόζεται κατά την ανάπτυξη ενός νέου βιολογικού προϊόντος (Choy & Jacobs, 2014; Zeng et al., 2018).

Τόσο ο τύπος όσο και ο αριθμός των κλινικών δοκιμών, που απαιτούνται για τον έλεγχο ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος, ποικίλει και καθορίζεται από την πολυπλοκότητα της δραστικής ουσίας, που περιέχεται σε αυτό, το βαθμό αποτελεσματικότητας του σε σχέση με το πρότυπο βιολογικό προϊόν καθώς και από τη σοβαρότητα των πιθανών θεμάτων ασφαλείας που δύναται να παρουσιάζει το προϊόν αναφοράς (Nakon et al., 2018; Stebbing et al., 2020). Τα βιο-ομοειδή φάρμακα εγκρίνονται μόλις οι κλινικές μελέτες σε σχέση με την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους καταλήξουν ότι τα οφέλη της χορήγησης τους υπερτερούν σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους αυτών (Mielke et al., 2016; Cazap et al., 2018).

Προσφάτως ένα σημαντικό ποσοστό εξειδικευμένων ερευνητών υποστήριξαν ότι η διενέργεια συγκριτικών κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας κατά την ανάπτυξη των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων κρίνεται ως μη αναγκαία τόσο επιστημονικά όσο και ηθικά. Σε πρόσφατη μελέτη των Webster και συν. (2019) προτάθηκε η αντικατάσταση της υφιστάμενης προσέγγισης, που ισχύει κατά την ανάπτυξη των βιο-ομοειδών φαρμάκων, με την προσύλωση στον εντοπισμό της ομοιότητας ανάμεσα στο βιο-ομοειδές προϊόν και στο αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο αναφοράς, δίχως την αναγκαιότητα εφαρμογής *in vivo* μη κλινικών μελετών ή κλινικών δοκιμασιών ισοδυναμίας. Η συγκεκριμένη προτεινόμενη προσέγγιση των ερευνητών βασίζεται στη διαπίστωση ότι δεν εντοπίζεται κανένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο, ενώ παρουσίασε υψηλό βαθμό ομοιότητας με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς τόσο σε αναλυτικές όσο και σε *in vivo* φαρμακοκινητικές δοκιμασίες, να μην εγκρίθηκε στην πορεία λόγω της αδυναμίας απόδειξης της βιοϊσοδυναμίας του με το πρότυπο φαρμακευτικό σκεύασμα κατά την διενέργεια των αντίστοιχων δοκιμασιών αποτελεσματικότητας. Η συγκεκριμένη έρευνα εστιάζει στο γεγονός ότι οι σύγχρονες ρυθμιστικές οδηγίες που καθορίζουν την έγκριση και την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων δεν επιβάλλουν την διενέργεια συγκριτικών κλινικών δοκιμασιών αποτελεσματικότητας για το σύνολο των περιπτώσεων (Webster et al., 2019).

Στην πράξη, με βάση τις οδηγίες που επιβάλλει η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration, US FDA), η πραγματοποίηση συγκριτικών κλινικών δοκιμασιών δεν κρίνεται απαραίτητη παρά μόνο σε περιπτώσεις που εντοπίζονται αμφιβολίες σε σχέση με την παρουσία κλινικά σημαντικών διαφορών ανάμεσα στο υπό εξέταση βιο-ομοειδές φαρμακευτικό σκεύασμα και στο αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο αναφοράς και οι οποίες προκύπτουν με βάση τον πρότερο δομικό και λειτουργικό χαρακτηρισμό του, το σύνολο των δοκιμασιών σε πειραματόζωα, τη συλλογή δεδομένων φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής και την εφαρμογή ελέγχων ανοσογονικότητας (Lemery et al., 2017). Σημαντικές παράμετροι, που επηρεάζουν τον τύπο αλλά και το εύρος των κλινικών δεδομένων που απαιτείται να συλλεχθούν, συνιστούν η περιπλοκότητα του πρωτότυπου βιολογικού φαρμακευτικού σκεύασματος, το εύρος των διαφορών που εντοπίστηκαν κατά τις συγκριτικές δοκιμασίες δομής και λειτουργικότητας αλλά και το βαθμό κατανόησης του μηχανισμού δράσης αυτού (Tu et al., 2019; Webster et al., 2019).

Σε αντίθεση στην Ευρωπαϊκή Ένωση οι ρυθμιστικές οδηγίες, σε σχέση με την συλλογή κλινικών δεδομένων, έχουν εξελιχθεί σε σχέση με την αρχική προσέγγιση αναφορικά με την

είσοδο των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη φαρμακευτική αγορά. Αν και οι μελέτες σύγκρισης της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής εξακολουθούν να θεωρούνται ως ουσιαστικής σημασίας, έχει ήδη ειδικά σε ορισμένες κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων αναιρεθεί η αυστηρή επιβολή της υλοποίησης συγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας. Ομοίως έχει καταργηθεί, υπό συγκεκριμένες συνθήκες η επιβολή συγκριτικών μελετών ασφάλειας και ανοσογονικότητας μεταξύ των δύο τύπων φαρμακευτικών σκευασμάτων (Allocati et al., 2020).

Ισχυρό παράδειγμα προς την κατεύθυνση αυτή αποτελούν οι αυξητικοί παράγοντες (Granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF), για τους οποίους τόσο η δομή όσο και τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά και η βιολογική δραστηριότητα έχουν ήδη εξετασθεί εκτενώς και έχουν προσδιορισθεί με ακρίβεια, καθώς ένα σύνολο σχετικών κλινικών δεδομένων είναι ήδη διαθέσιμα. Ενώ στην αρχική έκδοση του 2006 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) περικλείει σαφείς οδηγίες αναφορικά με τους αυξητικούς παράγοντες, στις οποίες τονίζει την αναγκαιότητα εφαρμογής συγκριτικών κλινικών δοκιμών σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών, στην πρόσφατη αναθεώρηση του 2018 χαρακτηρίζει ως «μη αναγκαία» την πραγματοποίηση δοκιμασιών σύγκρισης της αποτελεσματικότητας τους (Schiestl et al., 2017; Stebbing et al., 2020).

Σε αντίθεση στην περίπτωση της πλειονότητας των βιο-ομοειδών μονοκλωνικών αντισωμάτων, η απουσία ισχυρών μετρήσεων φαρμακοδυναμικής αποτελεσματικότητας σε συνδυασμό με την σημαντικότητά τους σε ό,τι αφορά το κλινικό αποτέλεσμα των θεραπευτικών παρεμβάσεων με τη χρήση αυτών, συνεπάγονται τη διατήρηση των συγκριτικών κλινικών μελετών και η εφαρμογή αυτών κρίνεται ως ιδιαίτερος αναγκαία. Ειδικότερα στην περίπτωση μονοκλωνικών αντισωμάτων, που χρησιμοποιούνται στην Ογκολογία, η αναγκαιότητα της πραγματοποίησης εκτενών δοκιμασιών και κλινικών μελετών στηρίζεται κυρίως στην απαίτηση των συνταγογράφων να έχουν σαφή κλινικά δεδομένα στη διάθεση τους προκειμένου να υποστηρίξουν τη χορήγηση αυτών σε κατάλληλες ενδείξεις (Tu et al., 2019; Allocati et al., 2020).

Είναι σαφές ότι το πρότυπο της ανάπτυξης και της έγκρισης των βιο-ομοειδών φαρμάκων διαφοροποιείται αισθητά από εκείνο που εφαρμόζεται αναφορικά με την έγκριση αντίστοιχων καινοτόμων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων. Στην περίπτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων το θετικό ισοζύγιο μεταξύ οφέλους - κινδύνου βασίζεται στο σύνολο των δεδομένων, που υποστηρίζουν την βιοϊσοδυναμία τους, σε σχέση με το πρότυπο

βιολογικό προϊόν παρά στα αποτελέσματα μελετών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για κάθε πιθανή ένδειξη (Webster et al., 2019). Στο πεδίο της ανάπτυξης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων η πραγματοποίηση συγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας αποσκοπεί στην επιβεβαίωση της κλινικής ισοδυναμίας ανάμεσα στο υπό εξέταση βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν και στο πρότυπο βιολογικό φάρμακο αναφοράς, καθώς και στη σύγκριση της ασφάλειας και της ανοσογονικότητας μεταξύ αυτών (Cazar et al., 2018; Tu et al., 2019). Οι κλινικές μελέτες δεν αποβλέπουν συνεπώς στην εδραίωση εκ νέου της ομοιότητας αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ανάμεσα στα δύο φαρμακευτικά σκευάσματα (Stebbing et al., 2020). Για το λόγο αυτό η διενέργεια των συγκριτικών κλινικών μελετών πραγματοποιείται με τη συμμετοχή κατάλληλα επιλεγμένου δείγματος του πληθυσμού και αυξημένης ευαισθησίας και υλοποιείται με την εφαρμογή κατάλληλων ορίων με στόχο τον εντοπισμό κάθε πιθανής κλινικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Σε ορισμένες περιπτώσεις δεν αποκλείεται η αναγκαιότητα σχεδιασμού περισσότερων δοκιμασιών, οι οποίες να διαφέρουν τόσο σε ό,τι αφορά τον πληθυσμό μελέτης όσο και στα προβαλλόμενα όρια ελέγχου που θέτονται ανά περίπτωση (Nakov et al., 2018; Allocati et al., 2020).

3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

3.1 Διαδικασίες έγκρισης και ελέγχου της κυκλοφορίας βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων

Το σύνολο των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία καταγράφεται να κυκλοφορούν στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων, υπόκεινται σε ένα πλήθος διαφορετικών και αυστηρών δοκιμασιών ελέγχου. Οι έλεγχοι αυτοί πραγματοποιούνται τόσο πριν την τελική τους έγκριση όσο και μετά την κυκλοφορία και τη συνταγογράφηση τους σε ασθενείς (Hakim & Ross, 2017).

3.1.1 Ρυθμιστικό πλαίσιο αναφορικά με την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης και για το σύνολο των κρατών μελών της έχει ορισθεί ως ρυθμιστική αρχή ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA), ο οποίος και έχει θεσπίσει ένα σαφές πλαίσιο αναφορικά με την αδειοδότηση της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Πρόκειται για μια από τις πιο αυστηρές και σαφείς κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες και ορίζουν το σύνολο των παραμέτρων, που θα πρέπει να ισχύουν προκειμένου να εγκριθεί και να κυκλοφορήσει στην αγορά ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Το συγκεκριμένο ρυθμιστικό πλαίσιο, το οποίο και αποσκοπεί στην αξιολόγηση και την έγκριση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, παρουσιάζει έντονες διαφορές από το αντίστοιχο πλαίσιο που ορίζει την κυκλοφορία των λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων χημικής προέλευσης, αλλά δεν διαφοροποιείται σε σχέση με τις αντίστοιχες αρχές οι οποίες καθορίζουν την κυκλοφορία του συνόλου των βιολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων (Bocquet et al., 2014). Το νομοθετικό αυτό πλαίσιο στηρίζεται στις Οδηγίες 2003/63/EC και 2004/27/EC της Ευρωπαϊκής Ένωσης, οι οποίες τροποποίησαν την αρχική Οδηγία 2001/83/EC, και οι οποίες αποτελούν την νομική βάση που περιγράφει το σύνολο των απαιτήσεων για την αδειοδότηση της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Ο EMA έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες, που

περιγράφουν με σαφήνεια την απαιτούμενη τεκμηρίωση, η οποία απαιτείται αναφορικά με την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων (EMA, 2005). Οι οδηγίες αυτές αναφέρονται σε ένα σύνολο κατηγοριών βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως είναι οι ιντερφερόνες, οι ερυθροποιητίνες, οι ινσουλίνες, τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι αυξητικές ορμόνες (Rovira et al., 2013).

Παράλληλα η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medical Product for Human Use, CHMP), η οποία και δραστηριοποιείται κάτω από την πλήρη εποπτεία του EMA, έχει εκδώσει ένα σύνολο εξειδικευμένων κατευθυντήριων οδηγιών, οι οποίες και θα πρέπει να πληρούνται προκειμένου να αποδειχθεί απόλυτα η ομοιότητα των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων με τα αντίστοιχα πρότυπα φάρμακα βιολογικής προέλευσης. Οι οδηγίες αυτές αναφέρονται τόσο στις γενικές απαιτήσεις σε σχέση με τα πρότυπα ομοιότητας που θα πρέπει να ικανοποιούνται, προκειμένου να εγκριθεί η αδειοδότηση της κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά συγχρόνως περιγράφουν με λεπτομέρεια τις πρόσθετες απαιτήσεις που θα πρέπει να εφαρμόζονται σε ό,τι αφορά τις ειδικές κατηγορίες των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων (EMA, 005). Επιπρόσθετα και λόγω της ιδιαιτερότητας της φύσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες αναθεωρούνται και ενημερώνονται σε συχνή βάση. Παράλληλα, προκειμένου να δοθεί έγκριση για την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων απαιτείται η λήψη επικυρωμένης πιστοποίησης της εφαρμογής των πρωτοκόλλων που διέπουν την Ορθή Βιομηχανική Πρακτική (Good Manufacturing Practice, GMP), η οποία και ισχύει για το σύνολο των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων (Grabowski et al., 2014b).

Το σύνολο επομένως των φαρμάκων, τα οποία παρασκευάζονται με την εφαρμογή τεχνικών της βιοτεχνολογίας, υπόκεινται στον έλεγχο από τον EMA μέσω μιας διαδικασίας, η οποία αποκαλείται «κεντρική διαδικασία». Η κεντρική διαδικασία εφαρμόζεται και στην πλειονότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων, με δεδομένο ότι η παραγωγή τους στηρίζεται στην χρήση βιοτεχνολογικών εφαρμογών. Για ένα μικρό ποσοστό βιο-ομοειδών φαρμάκων δύναται να εγκριθεί η κυκλοφορία και η χρήση τους σε εθνικό επίπεδο, αλλά η εξαίρεση αυτή αφορά ιδιαίτερα μικρού μοριακού βάρους ουσίες (Rovira et al., 2013; Bocquet et al., 2014).

Προκειμένου να λάβει ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν την απαιτούμενη άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να προηγηθεί η τεκμηρίωση της ομοιότητας και της συγκρισιμότητας του με το αντίστοιχο βιολογικό προϊόν αναφοράς, του οποίου το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας έχει λήξει.

Επιπλέον, μέσω κατάλληλων κλινικών δοκιμών θα πρέπει να αποδειχθεί ότι η όποια διαφορά με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς δεν αποτελεί απειλή για την ασφάλεια των ασθενών αλλά ούτε επηρεάζει αρνητικά την αποτελεσματικότητά του (Hakim & Ross, 2017). Η τεκμηρίωση συγκρισιμότητας ως προς το βιολογικό φάρμακο αναφοράς περιλαμβάνει τη συλλογή των απαραίτητων στοιχείων σε σχέση με τη δομή, την ποιότητα και την λειτουργικότητα και επιτρέπει τόσο τη φυσικοχημική όσο και τη βιολογική συγκρισιμότητα μεταξύ των δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων. Συγχρόνως πραγματοποιείται ένα σύνολο δοκιμών τοξικότητας σε πειραματόζωα αλλά και φαρμακοκινητικές μελέτες, ώστε να διαπιστωθούν τυχόν διαφοροποιήσεις σε σχέση με την απορροφητική ικανότητα, το μεταβολισμό και την αποβολή των προϊόντων αυτών από τον ανθρώπινο οργανισμό (Declerck, 2012; Dylst et al., 2014).

Σημαντικές είναι και οι κλινικές μελέτες ανοσογονικότητας καθώς και μελέτες για την ασφάλεια και την δυναμική αποτελέσματος των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων σε σύγκριση με τα αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα αναφοράς. Συγκεκριμένα, ο έλεγχος ανοσογονικότητας κρίνεται ως ιδιαίτερα αναγκαίος και αφορά την πιθανότητα ενεργοποίησης του ανοσοβιολογικού συστήματος του οργανισμού και την παραγωγή αντισωμάτων. Τα βιο-ομοειδή φάρμακα, όπως ισχύει για το σύνολο των βιολογικών προϊόντων, δύναται να λειτουργήσουν ως αντιγόνα, εγείροντας τη δραστηριοποίηση του ανοσοβιολογικού μηχανισμού. Η παραγωγή αντισωμάτων από τον οργανισμό είναι πιθανό να προκαλέσει τη μεταβολή της φαρμακοκινητικής ή της φαρμακοδυναμικής ικανότητας του συγκεκριμένου βιο-ομοειδούς φαρμάκου (Farfan-Portet et al., 2014; Bocquet et al., 2015). Η πρόκληση ανοσογονικότητας ενάντια σε ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν είναι πιθανό να πυροδοτηθεί εξαιτίας της παρουσίας προσμίξεων, απαραίτητων για την παραγωγή του, ή λόγω μεταβολών σε σχέση με την πρωτεϊνική δομή ή ακόμη και λόγω της αυξημένης ανοσολογικής ευαισθησίας του ασθενή. Η πιθανότητα πρόκλησης ανοσογονικότητας εξαρτάται επίσης από την οδό χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος. Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά τα πρωτεϊνικά φαρμακευτικά προϊόντα καθοριστικό παράγοντα συνιστά η πολυπλοκότητα των δραστικών ουσιών τους (Hakim & Ross, 2017).

Η διαδικασία της έγκρισης της άδειας κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνει επομένως ένα σύνολο συγκριτικών μελετών, οι οποίες πραγματοποιούνται *in vitro* αλλά και *in vivo* με τη χρήση πειραματόζωων, ώστε να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική αλλά η φαρμακοδυναμική του υπό εξέταση προϊόντος. Συγχρόνως όμως περιλαμβάνει και ένα σύνολο κλινικών δοκιμών με τη συμμετοχή ασθενών για τον έλεγχο των

ενδείξεων ομοιότητας και συγκρισιμότητας αναφορικά με τον ήδη αδειοδοτημένο βιολογικό παράγοντα, τον οποίο και περικλείει το συγκεκριμένο υπό εξέταση βιο-ομοειδές φάρμακο (Dylst et al., 2014; Khraishi et al., 2016).

Η ακολουθία των απαραίτητων διαδικασιών αναφορικά με την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου σε κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι απόλυτα συγκεκριμένη. Η εταιρεία παραγωγής του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος υποβάλλει αίτηση στον EMA και επισυνάπτει το σύνολο των δεδομένων που αφορούν την παραγωγή του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος. Ακολουθεί η αξιολόγηση των δεδομένων αυτών από την Επιστημονική Επιτροπή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) και την Επιστημονική Επιτροπή για την ασφάλεια (Pharmaco-vigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) (Haustein et al., 2012; Rovira et al., 2013). Ταυτόχρονα, κρίνεται απαραίτητη η εξέταση αυτών από ειδικούς της Ευρωπαϊκής Ένωσης, που εξειδικεύονται στα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (Biologics Working Party) αλλά και στα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα (Biosimilar Working Party). Η γνωμάτευση αναφορικά με την καταλληλότητα του υπό εξέταση βιο-ομοειδούς φαρμάκου παραδίδεται εκ νέου στον EMA και στη συνέχεια προωθείται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, από την οποία και θα δοθεί τελικά η έγκριση για την κυκλοφορία του στα κράτη μέλη της (Bocquet et al., 2014; Grabowski et al., 2014b).

Η έγκριση και επομένως η αδειοδότηση της κυκλοφορίας του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος παρέχεται όταν το σύνολο των μελετών αναφορικά με την ομοιότητα, τη συγκρισιμότητα, τη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αποδείξει ότι το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν παρουσιάζει περισσότερα οφέλη σε σχέση με τις πιθανές απειλές, παρουσιάζοντας μια θετική ισορροπία κινδύνου – οφέλους. Για κάθε νέο βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν επομένως θα πρέπει να εξετάζεται και να καθορίζεται η σχέση κινδύνου – οφέλους που παρουσιάζει μέσω δοκιμών και συγκριτικών μελετών (Haustein et al., 2012; Khraishi et al., 2016).

Βασική παράμετρο στην επίτευξη θετικής ισορροπίας κινδύνου – οφέλους αποτελεί η βιο-ισοδυναμία του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος με το αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Μέσω του επιπέδου βιο-ισοδυναμίας καθορίζεται η ομοιότητα της δραστηριότητας του βιο-ομοειδούς φαρμάκου με το φάρμακο αναφοράς και επιτυγχάνεται με την πραγματοποίηση

μελετών συγκρισιμότητας. Οι αρχικές προκλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής υποδεικνύουν την παρουσία ομοιότητας της δραστικής ουσίας που περιέχεται στο βιο-ομοειδές φάρμακο με το αντίστοιχο φάρμακο αναφοράς (Declerck, 2012; Farfan-Portet et al., 2014). Απαιτείται όμως η πραγματοποίηση κλινικών μελετών, ώστε να διασφαλισθεί η τελική επιβεβαίωση της βιο-ισοδυναμίας, κατά τις οποίες ελέγχεται η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του υπό εξέταση φαρμακευτικού σκευάσματος. Σε αντίθεση με τις κλινικές μελέτες, που εφαρμόζονται κατά την έγκριση των φαρμάκων αναφοράς και οι οποίες αποσκοπούν στην απόδειξη της επίτευξης σαφούς κλινικού αποτελέσματος, οι κλινικές μελέτες στην περίπτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων αποσκοπούν κατά βάση στην απόδειξη της βιο-ισοδυναμίας του με το αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο αναφοράς (Dylst et al., 2014; Bocquet et al., 2015).

3.1.2 Ρυθμιστικό πλαίσιο αναφορικά με την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμάκων στις ΗΠΑ

Στις ΗΠΑ το νομοθετικό πλαίσιο, το οποίο αφορά τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα, διαμορφώθηκε το 2009 στα πλαίσια μιας μεταρρυθμιστικής προσπάθειας κατά την οποία ο νόμος «*Public Health Service Act*», ο οποίος ήταν σε ισχύ από το 1944, τροποποιήθηκε από τον νόμο «*The Patient Protection and Affordable Care Act*», με στόχο μια περισσότερο προσιτή υγειονομική περίθαλψη. Μέσω της συγκεκριμένης νομοθετικής μεταρρύθμισης προωθήθηκε και ο νόμος αναφορικά με «*τον ανταγωνισμό και την καινοτομία των τιμών των βιολογικών προϊόντων*» (Biological Price Competition and Innovation Act, BCPI), ο οποίος και αποτέλεσε το έναυσμα για την νομοθετική προσέγγιση της κατηγορίας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων (Lemery et al., 2017).

Συγκεκριμένα, ο νόμος περί «*του ανταγωνισμού και της καινοτομίας των τιμών των βιολογικών προϊόντων*» (Biological Price Competition and Innovation Act, BCPI) ορίζει ότι η αποκλειστικότητα της κυκλοφορίας των πρωτότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων διαρκεί 12 έτη και ακολούθως λήγει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας του αρχικού φαρμάκου. Ο συγκεκριμένος νόμος περικλείει ένα σύνολο σαφών κατευθυντήριων οδηγιών αναφορικά με την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων και με βάση αυτές η διαδικασία της χορήγησης των ανάλογων αδειών επιταχύνεται, ορίζοντας μια σύντομη ρυθμιστική οδό σε σχέση

με την έγκριση του συνόλου των φαρμακευτικών προϊόντων βιολογικής προέλευσης. Το ρόλο της κύριας ρυθμιστικής αρχής αναφορικά με τα βιολογικά φάρμακα και τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα ανέλαβε η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration, US FDA), της οποίας αρμοδιότητα αποτελεί και η έγκριση της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Η συγκεκριμένη ρυθμιστική αρχή προτείνει τη σταδιακή προσέγγιση της βιο-ισοδυναμίας του υπό εξέταση βιο-ομοειδούς φαρμάκου και του πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου, με στόχο την πιστοποίηση της απουσίας κλινικά σημαντικών διαφορών σε σχέση με την ισχύ, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του (US Food and Drug Administration, 2010; Jordan & Christl, 2020).

Στην προσπάθεια της να αποδείξει την μηδενική απώλεια αποτελεσματικότητας κατά την μετάβαση του ασθενή από τη χρήση του πρωτότυπου βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος στο αντίστοιχο βιο-ομοειδές φάρμακο η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration, US FDA) απαιτεί την ενιαία αξιολόγηση της μετάβασης αυτής. Επιπρόσθετα ορίζει ως προαπαιτούμενη τη μελέτη της εναλλαξιμότητας μεταξύ των δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων, δηλαδή την απόδειξη απουσίας ανεπιθύμητων επιπτώσεων στον ασθενή (Nikolon & Shapiro, 2017). Συνολικά τα στάδια κατά τον έλεγχο ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος περιλαμβάνουν την ανάλυση της δομής του, συμπεριλαμβανομένων των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων, τον προσδιορισμό της λειτουργίας του, τον έλεγχο της τοξικότητας και της ανοσογονικότητας αλλά και κλινικές μελέτες στον άνθρωπο. Κατά τον προσδιορισμό της λειτουργίας του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος πραγματοποιείται ένα σύνολο βιολογικών δοκιμασιών, δοκιμασιών κινητικής ενζύμων καθώς και δοκιμασιών δέσμησης (Jordan & Christl, 2020). Είναι σημαντικό οι λειτουργικές δοκιμασίες που εφαρμόζονται να παρέχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα, ώστε να αποδεικνύουν ομοιότητες και διαφορές μεταξύ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Οι κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή ασθενών περιλαμβάνουν μελέτες φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής για να αποδειχθεί η ισάξια ενεργότητα του υπό εξέταση προϊόντος με το προϊόν αναφοράς (Lemery et al., 2017).

Ιδιαιτερότητα του συγκεκριμένου ρυθμιστικού πλαισίου αποτελεί η προώθηση της ανταλλαξιμότητας και της αυτόματης υποκατάστασης των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς από βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα. Σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθετική τροποποίηση περί «του ανταγωνισμού και της καινοτομίας των τιμών των βιολογικών προϊόντων» (Biological Price Competition and Innovation Act, BCPI) η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US

Food and Drug Administration, US FDA) έχει τη δυνατότητα να χαρακτηρίσει ένα βιολογικό προϊόν ως ανταλλάξιμο (Nikolon & Shapiro, 2017). Με βάση τη θεώρηση αυτή είναι δυνατή η αντικατάσταση ενός βιολογικού φαρμάκου από το αντίστοιχο βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν αυτόματα καθώς αναμένεται να προκαλέσει όμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα με μηδαμινή επικινδυνότητα. Ως απόρροια αυτής της προσέγγισης η αντικατάσταση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων δεν προϋποθέτει την παρεμβολή του θεράποντα ιατρού αλλά αντιθέτως είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί από τον επαγγελματία φαρμακοποιό (Jordan & Christl, 2020).

Γίνεται σαφές συνεπώς ότι οι κατευθυντήριες αρχές ανάμεσα στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) και στην Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration, US FDA) διαφοροποιούνται καθώς ο EMA δεν αποδέχεται την αυτόματη αντικατάσταση των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς από τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα ή και των βιο-ομοειδών φαρμάκων από άλλα βιο-ομοειδή (Lemery et al., 2017).

3.2 Ασφάλεια των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων μετά την έγκριση της κυκλοφορίας τους και λόγοι αυστηρότητας των ελέγχων

Ο έλεγχος ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος περιλαμβάνει τον εκτεταμένο φυσικοχημικό χαρακτηρισμό του, με στόχο τον έλεγχο της βιο-ισοδυναμίας του με το αντίστοιχο βιολογικό φάρμακο αναφοράς, την επιβεβαίωση της λειτουργικότητας του με τον καθορισμό του τρόπου δράσης του και τον έλεγχο της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του. Βασική διαφοροποίηση των απαιτούμενων σταδίων με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς αποτελεί το γεγονός ότι βασικό στόχο των ελέγχων στην περίπτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων δεν αποτελεί η απόδειξη του κλινικού αποτελέσματος αλλά η απόδειξη της ομοιότητας του με το προϊόν αναφοράς (Khraishi et al., 2016; Hakim & Ross, 2017). Για να εγκριθεί η χρήση ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος θα πρέπει να αποδειχθεί ότι δεν εντοπίζονται κλινικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σχέση με το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο. Οι αυστηροί κανονισμοί που επιβάλλονται αναφορικά με την αδειοδότηση της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων αποβλέπουν συνεπώς στην εξασφάλιση της βιο-ισοδυναμίας ανάμεσα στα βιο-ομοειδή φάρμακα και στα φάρμακα αναφοράς (Declerck, 2012; Dylst et al., 2014).

Η εγγενής ικανότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων να προκαλέσουν την ενεργοποίηση του ανοσοβιολογικού μηχανισμού επιβάλλει τον εκτενή έλεγχο της ανοσογονικότητας αυτών, καθώς εντοπίζεται ο κίνδυνος πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, ιδιαίτερα επιβαρυντικών για τον ήδη ευαισθητοποιημένο οργανισμό του ασθενή. Αν και οι σοβαρές αντιδράσεις που οφείλονται σε αυξημένη απόκριση του ανοσοβιολογικού συστήματος καταγράφονται σπάνια, είναι σημαντική η ελαχιστοποίηση της πιθανότητας εκδήλωσής τους. Παράλληλα η πρόκληση ανοσοβιολογικής απόκρισης και η συνοδός παραγωγή αντισωμάτων δύναται να οδηγήσουν σε μείωση της αποτελεσματικότητας της δράσης του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος με σοβαρές επιπτώσεις για τον ασθενή (Bocquet et al., 2015; Renwick et al., 2016).

Εξίσου σημαντικό πρόβλημα, που αφορά την ασφάλεια των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων, αποτελεί η πιθανή καθυστερημένη εκδήλωση της ανοσογονικότητας. Στις περιπτώσεις αυτές εντοπίζεται σημαντική καθυστέρηση μεταξύ της χορήγησης στον ασθενή της προβλεπόμενης δόσης του φαρμάκου και της καταγραφής της ανοσολογικής αντίδρασης σε αυτήν (Khraishi et al., 2016). Η καθυστέρηση στην εκδήλωση ανοσογονικότητας δυσχεραίνει την ορθή αναφορά του συνόλου των ανεπιθύμητων αντιδράσεων λόγω της χρήσης του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκευάσματος. Η ανίχνευση αυτών των διαταραχών αρκετό χρονικό διάστημα μετά την έγκριση και την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου προκαλεί την έκθεση του ασθενή για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα σε αυτό και συνεπώς ενέχει σοβαρούς κινδύνους για την ασφάλεια του (Renwick et al., 2016; Hakim & Ross, 2017).

Η παρακολούθηση της ασφάλειας του συνόλου των φαρμακευτικών σκευασμάτων επιτυγχάνεται μέσω της φαρμακοεπαγρύπνησης, καθώς το σύνολο των πληροφοριών που συλλέγονται μέσω της εφαρμογής αυτής επιτρέπουν την ελαχιστοποίηση των πιθανών απειλών. Ο εντοπισμός πιθανών ενδείξεων για ένα φαρμακευτικό προϊόν επιτρέπει το σχεδιασμό κατάλληλων διορθωτικών παρεμβάσεων με στόχο την διασφάλιση του ασθενή (Farfan-Portet et al., 2014; Bocquet et al., 2015). Η εφαρμογή των τεχνικών της φαρμακοεπαγρύπνησης κρίνεται ως ιδιαίτερα σημαντική, ιδίως σε ό,τι αφορά τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα και αποσκοπεί στην επίτευξη ενός ικανοποιητικού επιπέδου ασφάλειας και αποτελεσματικότητας κατά τη χορήγηση τους. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του EMA αποτελεί ουσιαστικής σημασίας στάδιο ο έλεγχος της ασφάλειας των βιο-ομοειδών φαρμάκων μετά την έγκριση της κυκλοφορίας τους,

οδηγία η οποία ισχύει και για τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς (Rovira et al., 2013; Bocquet et al., 2014).

Η αυξημένη ανάγκη ελέγχου της ασφάλειας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων μέσω πρακτικών φαρμακοεπαγρύπνησης οφείλεται στο γεγονός ότι τόσο τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς όσο και τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή τους αποτελούν πολύπλοκες πρωτεϊνικές δομές, οι οποίες έχουν υποστεί μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, που πιθανό να έχουν μεταβάλει σημαντικά το επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τους (Khraishi et al., 2016). Επιπλέον ένα σύνολο δομικών μεταβολών είναι πιθανό να πραγματοποιηθούν ακόμη και κατά τη διάρκεια του κύκλου της ζωής του βιολογικού φαρμάκου με πιθανές αρνητικές επιπτώσεις. Μολονότι η πιθανότητα καταγραφής περιστατικών εντοπισμού απειλής αυτής της μορφής είναι μικρή, κρίνεται αναγκαία η παρακολούθηση για όλη τη διάρκεια του κύκλου της ζωής τους του συνόλου των βιολογικών φαρμάκων αλλά και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών σκευασμάτων αναφορικά με το επίπεδο ασφάλειας τους (Dylst et al., 2014; Renwick et al., 2016).

Την αναγκαιότητα της ανίχνευσης του συνόλου των πιθανών ανεπιθύμητων αντιδράσεων ακόμη και μετά την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών σκευασμάτων καλύπτει η νομοθετική ρύθμιση που θεσπίστηκε το 2010 από την Ευρωπαϊκή Ένωση αναφορικά με την εφαρμογή πρακτικών φαρμακοεπαγρύπνησης σε βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα και σε βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα (European Commission, 2013). Το σύνολο των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης υποχρεούται να προσδιορίζει με σαφήνεια κάθε βιολογικό φάρμακο και κάθε αντίστοιχο βιο-ομοειδές σκεύασμα, το οποίο συνταγογραφείται και διατίθεται, καθορίζοντας λεπτομερώς τόσο την ονομασία όσο και τον αριθμό παρτίδας του. Παράλληλα αποτελεί κύρια υποχρέωση κάθε κράτους μέλους η εφαρμογή ενός κατάλληλα σχεδιασμένου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, με στόχο τον εντοπισμό και την αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (Bocquet et al., 2014).

Σύμφωνα με το ρυθμιστικό πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, το οποίο ακολουθεί το σύνολο των κρατών μελών της, η διάκριση των χημικών φαρμακευτικών προϊόντων από τα βιολογικά φάρμακα και τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα βασίζεται στην πολυπλοκότητα της δομής τους αλλά και στο γεγονός ότι πιθανές διαφοροποιήσεις κατά την παραγωγή τους δύναται να επηρεάσουν την ποιότητα αλλά και το επίπεδο ασφάλειας του προϊόντος (Declerck, 2012; Grabowski et al., 2014b). Για το λόγο αυτό είναι σημαντική η

διασφάλιση της δυνατότητας παρακολούθησης της διακίνησης του προϊόντος σε όλες τις φάσεις παρασκευής και διανομής του, καθώς τα ζητήματα ποιότητας και ασφάλειας κρίνονται ως ουσιαστικής σημασίας στην γενικότερη αξιολόγηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων (Haustein et al., 2012; Hakim & Ross, 2017). Η προσέγγιση ελέγχου προτείνεται να πραγματοποιείται αναλυτικά με στόχο να καταγραφεί οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς και του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος. Θεωρούνται αποδεκτές μόνο μικρές διαφορές στη δραστική ουσία, οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που πραγματοποιήθηκαν, αν και ο πιθανός αντίκτυπος αυτών στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια του τελικού προϊόντος θα πρέπει επίσης να εξετασθεί με λεπτομέρεια (Khraishi et al., 2016; Renwick et al., 2016).

Με στόχο την βελτίωση των πρακτικών της φαρμακοεπαγρύπνησης επιβάλλεται τα βιολογικά φάρμακα καθώς και τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα να φέρουν στην ετικέτα τους τυποποιημένη επεξηγηματική πρόταση και κατάλληλη σήμανση, που να δηλώνουν ότι το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν υποβάλλεται σε πρόσθετη παρακολούθηση. Επιπλέον ο EMA μεριμνά συνεχώς για τη συλλογή, την παρακολούθηση και την αξιολόγηση διαφόρων ζητημάτων που δύναται να προκύψουν και τα οποία αφορούν την ασφαλή χορήγηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων (European Commission, 2014). Η Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) έχει τεθεί αρμόδια προκειμένου να χειρίζεται ζητήματα ασφαλείας που αφορούν την κυκλοφορία των βιολογικών φαρμάκων αλλά και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Σε περίπτωση που προκύψει ζήτημα ασφαλείας κατά την κυκλοφορία ενός φαρμακευτικού σκευάσματος εκδίδονται σαφείς οδηγίες και ρυθμίσεις που αφορούν και επιβάλλονται στο σύνολο των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Rovira et al., 2013). Υπό τη διαχείριση του EMA λειτουργεί επιπρόσθετα βάση δεδομένων (Eudra Vigilance), στην οποία και καταχωρείται από τους επαγγελματίες υγείας κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που εντοπίστηκε σε ασθενείς. Τα στοιχεία που συλλέγονται στη συγκεκριμένη βάση δεδομένων υπόκεινται στο συνεχή έλεγχο του EMA, με κύριο μέλημα την ασφάλεια της χορήγησης των φαρμακευτικών σκευασμάτων στους ασθενείς (Bocquet et al., 2014; Grabowski et al., 2014b; European Commission, 2015).

3.3 Βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα και μοντέλο συνταγογράφησης

Η απόφαση συνεπώς για την τοποθέτηση ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά και η συνταγογράφηση του στο κοινό βασίζονται σε στοιχεία αναφορικά με την ισοδύναμη αποτελεσματικότητα του και την ανοσογονικότητα του σε σύγκριση με το αρχικό βιολογικό προϊόν αναφοράς (Halimi et al., 2020; Socal et al., 2020).

Η επέκταση της χρήσης του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος σε όλες τις εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις του πρότυπου φαρμάκου αναφοράς καλείται «*επέκταση ενδείξεων*» και αποτελεί συνθήκη απαραίτητη για την ανάπτυξη της αγοράς των βιο-ομοειδών *φαρμάκων* (Bocchia et al., 2017). Συγχρόνως η επιβολή μιας διεθνούς κοινής ονομασίας, η οποία προσδιορίζει τη φαρμακευτική ουσία ή το ενεργό φαρμακευτικό συστατικό, μέσω της εφαρμογής του διεθνούς ονοματολογικού συστήματος International non-proprietary name (INN), παρέχει στους επαγγελματίες υγείας ένα μοναδικό και ταυτόχρονα διεθνώς διαθέσιμο στοιχείο με στόχο την ταυτοποίηση του συνόλου των φαρμακευτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων (Beck et al., 2017; Socal et al., 2020). Η διεθνώς εφαρμοζόμενη ονοματολογία του συστήματος INN αποτελεί ένα βασικό εργαλείο για την αναγνώριση και την ασφαλή συνταγογράφηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων στους ασθενείς. Παράλληλα, συμβάλλει στη διαμόρφωση ενός πλαισίου ανταλλαγής πληροφοριών και σημαντικών ενδείξεων ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας, το οποίο αποδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντικό κατά την συνταγογράφηση και φαρμακοεπαγρύπνηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων (Hung et al., 2017; Alvarez et al., 2020).

Εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης οι πρακτικές που εφαρμόζονται σε ό,τι αφορά τη συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων εμπίπτουν στις αρμοδιότητες του κάθε κράτους μέλους, το οποίο και σε εθνικό πλέον επίπεδο διαμορφώνει το απαιτούμενο νομικό πλαίσιο, παρέχοντας σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες προς τους συνταγογράφους (Rémuzat et al., 2017; Aladul et al., 2018). Για κάθε πάθηση, ο συνταγογράφος καλείται να επιλέξει το κατάλληλο φαρμακευτικό προϊόν με βάση το ιατρικό ιστορικό και τις ανάγκες του ασθενούς, ενώ συγχρόνως συνυπολογίζει και το αντίστοιχο κόστος της προτεινόμενης θεραπευτικής προσέγγισης (Trifirò et al., 2019; Barbier et al., 2020).

Συνεπώς ο θεράπωντας ιατρός είναι υπεύθυνος για την εκτίμηση της εικόνας του ασθενούς, της φύσης της νόσου και της λαμβανόμενης θεραπείας και καλείται να αποφασίσει εάν και πότε θα συνταγογραφήσει τη χορήγηση ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος. Η υψηλή ποικιλία φαρμακευτικών σκευασμάτων, μεταξύ των οποίων καλείται να επιλέξει, του παρέχει απόλυτη αυτονομία στη λήψη της συγκεκριμένης απόφασης (O'Callaghan et al., 2019; Zinzani et al., 2019).

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών προϊόντων αποσκοπεί στην μείωση του κόστους σε σχέση με τη χρήση του πρότυπου βιολογικού φαρμάκου, με την απαραίτητη προϋπόθεση ότι υφίστανται επαρκή δεδομένα αναφορικά με την ασφάλεια αλλά και την αποτελεσματικότητα της διαδοχικής χορήγησης των φαρμακευτικών αυτών σκευασμάτων (Beck et al., 2017). Επιπρόσθετα και για λόγους ελέγχου της ασφάλειας, της ανοσογονικότητας και της αποτελεσματικότητας του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος υιοθετείται η αλλαγή του πρωτότυπου φαρμάκου με το αντίστοιχο βιο-ομοειδές προϊόν μετά από τουλάχιστον εξάμηνη χρήση (Aladul et al., 2018; Halimi et al., 2020). Συνίσταται επίσης η συνταγογράφηση του βιο-ομοειδούς σκευάσματος να συνοδεύεται με την καταγραφή της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτής σε ειδικά αρχεία καταγραφής. Η προτεινόμενη αλλαγή και συνταγογράφηση ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να βασίζεται στις ισχύουσες εθνικές οδηγίες αναφορικά με τις βιολογικές θεραπείες (Lucio, 2018; Patel et al., 2018).

Κάθε συνταγογράφηση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων θα πρέπει να συνοδεύεται από την παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς με στόχο την αποτελεσματική φαρμακοεπαγρύπνηση. Ειδικότερα στην περίπτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων λόγω του υψηλού κινδύνου εκδήλωσης ανοσογονικότητας κρίνεται σημαντική η ιχνηλασιμότητα των συγκεκριμένων φαρμάκων σε όλη τη διάρκεια του κύκλου της συνταγογράφησης και της χορήγησης τους στους ασθενείς (Barbier et al., 2020; Socal et al., 2020).

3.4 Ανταλλαξιμότητα ανάμεσα σε βιο-ομοειδή και σε πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα

Ως «ανταλλαξιμότητα» (interchangeability) ορίζεται η δυνατότητα αντικατάστασης ενός φαρμάκου από ένα άλλο, το οποίο φέρεται να έχει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα. Σε ότι αφορά την κατηγορία των βιολογικών παραγόντων με τον όρο «ανταλλαξιμότητα» περιγράφεται η δυνατότητα αντικατάστασης του πρότυπου φαρμάκου αναφοράς από το αντίστοιχο βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν ή ακόμη και την αντικατάσταση ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου από ένα άλλο (Baldziki et al., 2015; Belleudi et al., 2019).

Η αντικατάσταση ενός φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς από ένα βιο-ομοειδές φάρμακο ή η αντικατάσταση ενός βιο-ομοειδούς φαρμάκου από ένα άλλο είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους. Κατά την «αλλαγή θεραπείας» (switching) ο θεράπωντας ιατρός αποφασίζει να συνταγογραφήσει ένα άλλο φάρμακο, τροποποιώντας το θεραπευτικό πρωτόκολλο το οποίο ακολουθεί ο ασθενής. Στόχο του αποτελεί είτε η επίτευξη βέλτιστων θεραπευτικών αποτελεσμάτων είτε ακόμη και η μείωση του κόστους για τον ασθενή (Rémuzat et al., 2017; O'Callaghan et al., 2019). Σε αντίθεση η «αυτόματη υποκατάσταση» (automatic substitution) συνιστά πρακτική η οποία πραγματοποιείται συγκεκριμένα στους χώρους διανομής των φαρμακευτικών σκευασμάτων και υπεύθυνος για αυτή είναι αποκλειστικά ο φαρμακοποιός. Ο φαρμακοποιός δύναται να αντικαταστήσει ένα φαρμακευτικό σκεύασμα από το αντίστοιχο βιο-ομοειδές του δίχως να απαιτηθεί η παράλληλη συγκατάθεση από το θεράποντα ιατρό και συνταγογράφο (Belleudi et al., 2019; Tolonen et al., 2019).

Εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης οι πρακτικές που καθορίζουν την ανταλλαξιμότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων βασίζονται σε εθνικές ρυθμιστικές αρχές κάθε κράτους μέλους και δε συνιστούν αρμοδιότητα του EMA. Είναι σημαντικό επομένως να τονισθεί ότι κατά την επιστημονική προσέγγιση μέσω του EMA αναφορικά με ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν, δεν περιλαμβάνεται η εξέταση της δυνατότητας εναλλαγής αυτού με το αντίστοιχο φάρμακο αναφοράς και συνεπώς δεν ελέγχεται σε ποιο βαθμό είναι δυνατή η αντικατάσταση του φαρμάκου αναφοράς από το ανάλογο βιοϊσοδύναμο φαρμακευτικό σκεύασμα (Socinski et al., 2015; Trifirò et al., 2019). Η τελική απόφαση για την εναλλακτική χρήση και την αντικατάσταση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων, του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς με το βιοϊσοδύναμο του, αποτελεί απόφαση η οποία λαμβάνεται σε εθνικό κάθε φορά επίπεδο. Συνιστά σημαντική

παράμετρο για τους επαγγελματίες υγείας, στο πλαίσιο της ανταλλαξιμότητας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων και των αντίστοιχων φαρμάκων αναφοράς, η σαφής γνώση της ορολογίας που ισχύει εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης (O'Callaghan et al., 2019; Socal et al., 2020).

Συνεπώς γίνεται σαφές ότι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EMA ο συνταγογράφος γιατρός είναι εκείνος ο οποίος επιλέγει και προσδιορίζει το κατάλληλο βιολογικό προϊόν, το οποίο και πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή. Η προτεινόμενη θεραπεία βασίζεται κυρίως στην κλινική του κρίση και στο επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα (Trifirò et al., 2019; Feagan et al., 2020). Η εναλλαγή από ένα βιολογικό φάρμακο στο αντίστοιχο βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν επαφίεται πλήρως στην κρίση του επαγγελματία, ενώ συγχρόνως προϋποθέτει την επαρκή κλινική παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς με στόχο τον εντοπισμό πιθανών απειλών αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του νέου φαρμακευτικού προϊόντος (O'Callaghan et al., 2017; Barbier et al., 2020).

Σε αντίθεση με τον EMA, ο οποίος δεν τίθεται υπεύθυνος και συνεπώς δεν ρυθμίζει την ανταλλαξιμότητα ενός φαρμάκου αναφοράς με το αντίστοιχο βιο-ομοειδές προϊόν και η διαδικασία αυτή καθορίζεται με βάση τη νομοθεσία του κάθε κράτους μέλους της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ο FDA καθιστά ανταλλάξιμο και ικανό να αντικαταστήσει το πρότυπο βιολογικό φάρμακο κάθε βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν το οποίο έχει λάβει έγκριση κυκλοφορίας (Mehr & Brook, 2019). Βασική προϋπόθεση, προκειμένου να λάβει ένα βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν την ιδιότητα της ανταλλαξιμότητας, αποτελεί η απόδειξη της πρόκλησης του ίδιου κλινικού αποτελέσματος με το αντίστοιχο φάρμακο αναφοράς σε κάθε ασθενή (Alvarez et al., 2020). Παράλληλα κρίνεται σημαντικό να αποδειχθεί από τον παρασκευαστή του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος ότι ο πιθανός κίνδυνος αναφορικά με την ασφάλεια, την ανοσογονικότητα ή την μειωμένη αποτελεσματικότητα που δύναται να παρουσιασθεί κατά την εναλλαγή της χρήσης του πρότυπου βιολογικού φαρμάκου από το βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν δεν υπερβαίνει τον κίνδυνο συνέχισης της χρήσης του φαρμάκου αναφοράς δίχως να πραγματοποιηθεί η συγκεκριμένη εναλλαγή (Falit et al., 2015; Hung et al., 2017).

Συνεπώς σε αντίθεση με ό,τι ισχύει στην Ευρωπαϊκή Ένωση η ανταλλαξιμότητα και συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων απαιτεί την αρχική έγκριση τους από τον FDA (Mehr & Brook, 2019). Ο συνταγογράφος έχει το δικαίωμα να εμποδίσει την εναλλαγή, προτείνοντας εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα ενώ ο φαρμακοποιός μπορεί να ενημερώνει

τους ασθενείς αναφορικά με τη δυνατότητα υποκατάστασης ενός πρότυπου βιολογικού φαρμάκου από το αντίστοιχο βιο-ομοειδές φαρμακευτικό σκεύασμα (Boccia et al., 2017; O'Callaghan et al., 2017; Alvarez et al., 2020; Shakeel et al., 2020).

Είναι πλέον αποδεκτό ότι ένα σύνολο βιολογικών μορίων χρησιμοποιείται στη διαχείριση χρόνιων και πολύπλευρων ασθενειών. Η πολύπλοκη φύση τους συνεπάγεται την αναγκαιότητα προσαρμογής κάθε πιθανής εναλλαγής στον κάθε ασθενή, στην νόσο από την οποία πάσχει αλλά και στο προϊόν το οποίο αφορά η εναλλαγή. Ο επαγγελματίας υγείας ή ο φαρμακοποιός θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξισορροπήσει το επίπεδο κινδύνου και αβεβαιότητας με τα αναμενόμενα οφέλη της εναλλαγής για κάθε συγκεκριμένη περίπτωση ασθενή (Baldziki et al., 2015; Tolonen et al., 2019).

Η ανταλλαξιμότητα μεταξύ ενός βιολογικού προϊόντος αναφοράς και του αντίστοιχου βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος θα πρέπει να αποφεύγεται σε ορισμένες περιπτώσεις. Ειδικότερα, στην περίπτωση που η αρχικά εφαρμοζόμενη θεραπευτική προσέγγιση με τη χρήση είτε ενός βιολογικού φαρμάκου αναφοράς είτε ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος έχει αρχίσει να παρουσιάζει σημεία απώλειας της αποτελεσματικότητας της τότε δεν κρίνεται θετική η εναλλαγή της θεραπείας με την χρήση ενός παρόμοιου προϊόντος (Trifirò et al., 2019; Feagan et al., 2020). Ομοίως σε περιπτώσεις που εντοπίζονται προβλήματα σε σχέση με την ανεκτικότητα στον συγκεκριμένο βιολογικό παράγοντα επίσης δε συνίσταται η εναλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης. Ο λόγος έγκειται στο γεγονός ότι αναμένεται όμοια λειτουργικότητα και δράση μεταξύ προϊόντων που παρουσιάζουν κοινό βιολογικό παράγοντα συνεπώς δεν εντοπίζεται κανένα κλινικό όφελος σε ότι αφορά τον ασθενή (Belleudi et al., 2019; Halimi et al., 2020).

Σε αντίστοιχη περίπτωση εάν ο επαγγελματίας υγείας θεωρήσει ότι η εναλλαγή θεραπευτικής προσέγγισης με τη χρήση ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος δύναται να αποτελέσει απειλή για πιθανές μελλοντικές εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις τότε θα πρέπει να αποφευχθεί με βάση τις πιθανές επιπτώσεις της πολλαπλής έκθεσης του ασθενούς στην ίδια ομάδα βιολογικών παραγόντων και την αθροιστική δράση αυτών (Hung et al., 2017; O'Callaghan et al., 2019).

4 ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

4.1 Κοινωνική και οικονομική ανάλυση των θεραπευτικών προσεγγίσεων με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων

Η κοινωνικο-οικονομική προσέγγιση της εισροής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στην αγορά του τομέα της υγείας επιτρέπει την αξιολόγηση του κόστους που συνεπάγεται η αντιμετώπιση μιας ασθένειας και η παραγωγή των επιθυμητών αποτελεσμάτων. Μέσω αυτής είναι δυνατή η διαμόρφωση κατάλληλων παρεμβάσεων, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη διαχείριση μιας νόσου, μέσω της ανάπτυξης των αντίστοιχων κατευθυντήριων γραμμών της ιατρικής πρακτικής. Η επιλογή οικονομικά αποδεκτών θεραπευτικών λύσεων αποτελεί κύριο στόχο της οικονομίας της υγείας και αποσκοπεί στη βέλτιστη διαχείριση των διαθέσιμων πόρων (Ingrasciotta et al., 2016; Stoppa et al., 2018; Tolonen et al., 2019).

4.1.1 Ανάλυση κόστους ασθένειας

Η ανάλυση κόστους ασθένειας εστιάζει πρακτικά στην οικονομική εκτίμηση των ασθενειών. Μέσω αυτής είναι δυνατός ο υπολογισμός του οικονομικού αντίκτυπου της νόσου, δίχως όμως να συνοπολογίζει την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής προσέγγισης ή την επίπτωση της στο γενικότερο κοινωνικο-οικονομικό σύστημα (Hörbrand et al., 2013; Sosulski, 2019). Η εκτίμηση του κόστους ασθένειας υπολογίζει ένα σύνολο από δαπάνες, που αφορούν τον ιατρικό και τεχνολογικό εξοπλισμό, το ιατρικό και νοσηλευτικό δυναμικό και τις προτεινόμενες φαρμακευτικές παρεμβάσεις (Mestre-Ferrandiz et al., 2016; Goldsmith et al., 2018; Greene et al., 2019).

Βασικό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης προσέγγισης αξιολόγησης αποτελεί η εξαγωγή άμεσων εκτιμήσεων αναφορικά με το κόστος θεραπείας μιας ασθένειας. Ειδικότερα, στην περίπτωση χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης ή οι νεοπλασίες, μέσω της ανάλυσης κόστους ασθένειας είναι δυνατό να εντοπισθεί η οικονομική επίδραση αυτών και

συνεπώς να προσανατολισθούν οι αντίστοιχες παρεμβάσεις σε επιλογές με χαμηλότερο κόστος (McCamish et al., 2016; Socal et al., 2020).

4.1.2 Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους

Μέσω της ανάλυσης ελαχιστοποίησης του κόστους επιχειρείται η εξέταση και αξιολόγηση όλων των πιθανών συνδυασμών και αποσκοπεί στον προσδιορισμό εκείνου που δύναται να οδηγήσει στο μικρότερο δυνατό κόστος. Κάθε αποτέλεσμα αποτιμάται και χρησιμοποιείται κατά τη σύγκριση των πιθανών συνδυασμών με στόχο τον καθορισμό της βέλτιστης επιλογής (Grabowski et al., 2014a; Leber, 2018; Gairon et al., 2020).

Μέσω της συγκεκριμένης ανάλυσης επιχειρείται η σύγκριση δύο ή και περισσότερων ιατροφαρμακευτικών παρεμβάσεων ή θεραπευτικών σχημάτων. Σημαντικό σημείο για την εξαγωγή έγκυρων και αξιόπιστων αποτελεσμάτων αποτελεί η σύγκριση παρεμβάσεων όμοιας αποτελεσματικότητας και για το λόγο αυτό είναι σημαντική η πρότερη προσεκτική επιλογή των υπό εξέταση επιλογών (McCamish et al., 2016; Sosulski, 2019). Πρόκειται για μέθοδο η οποία εφαρμόζεται κατά βάση στην περίπτωση των γενόσημων φαρμάκων, καθώς η έγκριση της κυκλοφορίας τους προϋποθέτει την ισοδύναμη αποτελεσματικότητα τους με τα αντίστοιχα φάρμακα αναφοράς, καθώς και στην περίπτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων με τα πρότυπα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (Mestre-Ferrandiz et al., 2016; Goldsmith et al., 2018; Greene et al., 2019).

4.1.3 Αξιολόγηση κόστους – οφέλους

Με βάση τη ανάλυση κόστους – οφέλους μια συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση επιλέγεται όταν τα προσδοκώμενα από αυτή κοινωνικά οφέλη αναμένονται να είναι υψηλότερα από το αντίστοιχο κόστος αυτής. Πρόκειται για ανάλυση η οποία κατευθύνει τα συστήματα υγείας να υιοθετήσουν θεραπευτικές προσεγγίσεις με κύριο γνώμονα το κοινωνικό συμφέρον και όχι την οικονομική επιβάρυνση (Lucio, 2018; Stoppa et al., 2018).

Η ανάλυση κόστους – οφέλους αποτελεί μέθοδο μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η σύγκριση των συνολικών δαπανών που συνεπάγεται η εφαρμογή μιας θεραπευτικής παρέμβασης και των ανάλογων ωφελειών λόγω της υιοθέτησης της (Leber, 2018). Με δεδομένο ότι στην περίπτωση της αξιολόγησης θεραπευτικών παρεμβάσεων τα πιθανά οφέλη αφορούν την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης ή την ίδια την ανθρώπινη ζωή, είναι αδύνατο να εκτιμηθεί το επίπεδο

οφέλους σε σχέση με το ανάλογο κόστος. Για το λόγο αυτό και η συγκεκριμένη μέθοδος σπάνια εφαρμόζεται σε θέματα του τομέα υγείας (McCamish et al., 2016; Mestre-Ferrandiz et al., 2016; Motola et al., 2018).

4.1.4 Αξιολόγηση κόστους – αποτελεσματικότητας

Σε ό,τι αφορά την ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας οι υπό εξέταση θεραπευτικές παρεμβάσεις αξιολογούνται με βάση τον αντίκτυπο τους σε ποσοστά θνητότητας ή σε έτη επιβίωσης συγκρινόμενα με το καθαρό κόστος της συγκεκριμένης θεραπείας. Πρόκειται για αξιολόγηση η οποία αποτιμά την προτεινόμενη θεραπεία τόσο από οικονομικής όσο και από κοινωνικής πλευράς (Grabowski et al., 2014b; Ingrasciotta et al., 2016; McCamish et al., 2016).

Το κόστος μιας θεραπείας αναφέρεται στο καθαρό χρηματικό ποσό που δαπανάται για αυτή ενώ η αποτελεσματικότητα αυτής εκτιμάται με βάση ένα σύνολο δεικτών, όπως είναι οι δείκτες θνησιμότητας, οι δείκτες νοσηρότητας, οι δείκτες υγείας και οι δείκτες της ποιότητας της ζωής (Gairon et al., 2020). Η ανάλυση κόστους – αποτελέσματος εφαρμόζεται κυρίως σε περιπτώσεις όπου επιχειρείται να εντοπισθεί η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση, η οποία να αποδίδει το βέλτιστο αποτέλεσμα, εκτιμώμενο σε έτη επιβίωσης, για το κόστος που συνεπάγεται (Amato et al., 2018; Lucio, 2018). Με στόχο την αξιοποίηση στο έπακρο της συγκεκριμένης αξιολόγησης έχει κριθεί ως αναγκαία η διαμόρφωση ενός ορίου κόστους – αποτελεσματικότητας, το οποίο και καθορίζει ποιες παρεμβάσεις θεωρούνται αποδεκτές από ένα σύστημα υγείας και ποιες ασύμφορες οπότε και πρέπει να περιορισθούν (Mestre-Ferrandiz et al., 2016; Motola et al., 2018).

4.1.5 Αξιολόγηση κόστους – χρησιμότητας

Η αξιολόγηση κόστους – χρησιμότητας αποτελεί στην πράξη προέκταση της ανάλυσης κόστους – αποτελεσματικότητας. Οι ομοιότητες που παρουσιάζουν οι δύο προσεγγίσεις είναι αρκετές καθώς επιχειρούν να εξετάσουν τον κοινωνικό αντίκτυπο μιας θεραπευτικής παρέμβασης σε σχέση με την οικονομική επιβάρυνση που συνεπάγεται (Sosulski, 2019). Η εκτίμηση της απόδοσης των χρηματικών πόρων που καταναλώνονται προκειμένου να εφαρμοσθεί μια συγκεκριμένη θεραπεία προσεγγίζεται με την αξιολόγηση τους με βάση την χρησιμότητα της, όπως αυτή υπολογίζεται με την χρήση των ετών ποιοτικής ζωής που διασφαλίζονται (Grabowski et al., 2014a; Trotta et al., 2017; Stoppa et al., 2018).

Μολονότι τόσο η ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας όσο και του κόστους – χρησιμότητας παρέχουν μια σαφή εικόνα της αναλογίας των αναμενόμενων δαπανών σε σύγκριση με το συνολικό όφελος της θεραπευτικής προσέγγισης που μελετάται, η ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας προσφέρει μια σφαιρική αξιολόγηση της υπό εξέταση θεραπείας, προσμετρώντας πέρα από την επιμήκυνση της διάρκειας της ζωής του ασθενούς, την συνοδό βελτίωση της ποιότητας της (McCamish et al., 2016; Mestre-Ferrandiz et al., 2016; Motola et al., 2018).

4.2 Συγκριτική οικονομική αξιολόγηση πρωτότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων και αντίστοιχων βιο-ομοειδών φαρμάκων

Παρά το αυξανόμενο ενδιαφέρον που παρουσιάζει ο κλάδος των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων ελάχιστες είναι οι ερευνητικές εργασίες οι οποίες έχουν επιχειρήσει την συγκριτική προσέγγιση αυτών με τα αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα αναφοράς.

Η πρώτη προσπάθεια υλοποίησης μιας έγκυρης συγκριτικής οικονομικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε το 2012 από τους Aapro και συν. (2012), οι οποίοι μελέτησαν το κόστος της θεραπευτικής προσέγγισης της προκαλούμενης λόγω της χημειοθεραπείας αναιμίας με την συνταγογράφηση ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος. Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, το *Epoetin a*, συγκρίθηκε σε σχέση με τη χορήγηση των λοιπών εγκεκριμένων ερυθροποιητικών παραγόντων και συγκεκριμένα με φαρμακευτικά σκευάσματα, τα οποία συνταγογραφούνται σε κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η θεραπευτική ισοδυναμία των συγκρινόμενων φαρμακευτικών προϊόντων επέτρεψε την αξιόπιστη αξιολόγηση του κόστους κάθε φαρμακευτικού σκευάσματος και του αντίκτυπου που φέρει στην φαρμακευτική αγορά. Η συγκεκριμένη έρευνα των Aapro και συν. (2012) κατέδειξε ότι η συνταγογράφηση του βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος συνεπάγεται χαμηλότερο κόστος ανά ογκολογικό ασθενή ενώ συγχρόνως επιτυγχάνεται όμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα της προκαλούμενης από την χημειοθεραπεία αναιμίας σε σχέση με κάθε άλλο διαθέσιμο βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Στην μελέτη αυτή συγκρίθηκαν οι ερυθροποιητικοί παράγοντες *Epoetin a*, *Epoetin b* και *Darbepoetin a*, οι οποίοι εμφάνισαν ισοδύναμα θεραπευτικά αποτελέσματα με το βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν, τον ερυθροποιητικό παράγοντα *Epoetin a*, να παρουσιάζει σαφώς χαμηλότερο κόστος. Συνεπώς με βάση τα συμπεράσματα της μελέτης των Aapro και συν. (2012) η συνταγογράφηση

ενός βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού προϊόντος συνιστά θεραπευτική παρέμβαση χαμηλότερου κόστους με ισοδύναμο θεραπευτικό αποτέλεσμα ανά ογκολογικό αναιμικό ασθενή (Aapro et al., 2012).

Η προσπάθεια σύγκρισης και οικονομικής αξιολόγησης των βιο-ομοειδών φαρμάκων με τα αντίστοιχα πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα συνεχίστηκε και σε επόμενες ερευνητικές προσεγγίσεις των Gascón και συν. (2016), σε συνεργασία με τον Aapro, οι οποίες παρουσίασαν αντίστοιχα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, επιδιώχθηκε η σύγκριση της χρήσης των πρωτότυπων φαρμακευτικών αυξητικών παραγόντων που συνταγογραφούνται σε κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης με τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα. Οι αυξητικοί παράγοντες (Granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF) αποτελούν φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία χορηγούνται σε ογκολογικούς ασθενείς με στόχο την πρόληψη ή και την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας (κλινική κατάσταση η οποία συνεπάγεται τη χαμηλή συγκέντρωση ουδετερόφιλων) λόγω της χημειοθεραπευτικής τους προσέγγισης. Μέσω της συγκριτικής αξιολόγησης προέκυψε ότι η χορήγηση βιο-ομοειδών αυξητικών παραγόντων αποτέλεσε θεραπευτική παρέμβαση χαμηλότερου κόστους ανά ογκολογικό ασθενή. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σχέση με τα πρωτότυπα φαρμακευτικά σκευάσματα εντοπίστηκε ισοδύναμο, γεγονός που υποστηρίζει την ανταλλαξιμότητα μεταξύ των φαρμακευτικών σκευασμάτων (Gascón et al., 2016).

Μέσω της συγκριτικής αξιολόγησης κόστους ανάμεσα στα βιολογικά φάρμακα αναφοράς και τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα υποστηρίζεται η εναλλακτική χαμηλότερου κόστους που συνιστούν τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα. Η χρήση των βιολογικών φαρμάκων αποτελεί το αναγκαίο τμήμα της κλινικής προσέγγισης ενός αυξημένου αριθμού νοσημάτων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται χρόνιες και σοβαρές παθήσεις (Covic & Abraham, 2015; Trotta et al., 2017; Amato et al., 2018). Το υψηλό κόστος των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων σε σχέση με τα συμβατικά φάρμακα αποτελεί το βασικότερο μειονέκτημα τους και δυσχεραίνει σημαντικά την διαχείριση της συνταγογράφησης τους (Hörbrand et al., 2013; Stoppa et al., 2018). Με βάση την βιοϊσοδυναμία των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων με τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα και με την συγκριτική αξιολόγηση κόστους, υποστηρίζεται η εναλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με την χορήγηση βιο-ομοειδών φαρμάκων στη θέση βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων αναφοράς, των οποίων έχει λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (Patel et al., 2018; Zinzani et al., 2019; Feagan et al., 2020).

4.3 Σύγκριση της χρήσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων με τα κλασσικά φάρμακα συνταγογράφησης

Τα παραδοσιακά φάρμακα αποτελούν ενώσεις, οι οποίες παρασκευάζονται μέσω της εφαρμογής μιας σειράς χημικών διεργασιών. Η ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας βασίζεται στη ροή νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία αναπτύσσονται μόλις λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας των πρωτότυπων φαρμακευτικών προϊόντων. Η παρουσία στη φαρμακευτική αγορά τόσο των γενόσημων φαρμάκων όσο και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων δικαιολογείται καθώς πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα εκτός διπλώματος ευρεσιτεχνίας, τα οποία διατίθενται σε χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τα αντίστοιχα φάρμακα αναφοράς (Giuliani et al., 2019; Greene et al., 2019). Ένα γενόσημο φάρμακο αποτελεί χημικά παραγόμενο προϊόν, το οποίο παρουσιάζεται να είναι ισοδύναμο με το πρότυπο κλασσικό φάρμακο αναφοράς. Η απουσία πολυπλοκότητας της δομής των χημικών ενώσεων επιτρέπει την ανάπτυξη των γενόσημων φαρμάκων ως ακριβών αντιγράφων των αρχικών πρωτότυπων φαρμάκων (Dutta et al., 2020).

Σε αντίθεση τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα συνιστούν εναλλακτική πρόταση χαμηλότερου κόστους έναντι πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων αναφοράς, με την ανάπτυξη αυτών να παρουσιάζει ιδιαίτερη αύξηση μόλις τα αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα παύουν να κατέχουν την αποκλειστικότητα του διπλώματος ευρεσιτεχνίας. Η πολύπλοκη φύση και η ιδιαιτερότητα των μεθόδων παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμάκων δύναται να προκαλέσουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους σε σχέση με τα πρότυπα βιολογικά φάρμακα, γεγονός που επιβάλλει τον αυστηρό έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας τους (Glintborg et al., 2019b; Kabir et al., 2019; Bennett et al., 2020).

Η πλειονότητα των κλασσικών φαρμάκων συνταγογραφείται με βάση το πλαίσιο του συστήματος υγείας που εφαρμόζεται σε κάθε χώρα. Κατά κύριο λόγο η συνταγογράφηση τους πραγματοποιείται σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας από τους γενικούς ιατρούς (Giuliani et al., 2019). Στην περίπτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων όμως η προώθηση τους πραγματοποιείται κυρίως από εξειδικευμένους ιατρούς, οι οποίοι απασχολούνται σε νοσοκομειακές μονάδες υγείας. Κατά συνέπεια τα κλασσικά φάρμακα συνταγογράφησης ακολουθούν διαφορετικά κανάλια διανομής σε σχέση με τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία χορηγούνται συνήθως για πρώτη φορά σε νοσοκομειακές μονάδες υγείας (Schwartzberg et al., 2018; Kabir et al., 2019). Η διαφοροποίηση αυτή αποτυπώνει ένα σημαντικό ζήτημα καθώς

συμβάλλει ισχυρά στη διαμόρφωση της αντίληψης των ασθενών σχετικά με την ασφάλεια αλλά και την ποιότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων και καθορίζεται σε ένα υψηλό ποσοστό από την στάση των επαγγελματιών υγείας απέναντι στα κλασσικά φάρμακα συνταγογράφησης. Παρατηρείται σε αρκετές περιπτώσεις μια διάκριση από την πλευρά των συνταγογράφων, οι οποίοι επιδεικνύουν προφανές ενδιαφέρον προς τα κλασσικά φάρμακα και αρνούνται να ευνοήσουν την αγορά των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων (Stevenson et al., 2017; Pawłowska et al., 2019; Saleem et al., 2020).

Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα επομένως αντιμετωπίζουν σημαντικά εμπόδια σε ό,τι αφορά την εισχώρησή τους στη φαρμακευτική αγορά, καθώς ανταγωνίζονται ισχυρές ετικέτες φαρμακευτικών σκευασμάτων. Παράλληλα ο κίνδυνος ανοσογονικότητας που παρουσιάζουν συνιστά πρόσθετο λόγο που ενισχύει τη διστακτικότητα των επαγγελματιών υγείας απέναντι σε αυτά (Glintborg et al., 2019b; McBride et al., 2017). Επιπλέον, η απουσία επαρκούς ενημέρωσης συμβάλλει σημαντικά στην αδυναμία ερμηνείας της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ των βιο-ομοειδών φαρμάκων και των αντίστοιχων προϊόντων αναφοράς και συνεπάγεται την καλλιέργεια αμφιβολιών σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους (Cuellar et al., 2019; Giuliani et al., 2019; Scherlinger & Schaeffer, 2020).

Επιπρόσθετα, η πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών που συνοδεύει τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων προκαλεί την διακριτή προσέγγισή τους σε σχέση με τα κλασσικά φάρμακα συνταγογράφησης. Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα, με δεδομένο ότι ανήκουν στην κατηγορία των βιολογικών φαρμάκων, δεν δύναται να αντιμετωπισθούν όμοια με τα αντίστοιχα φάρμακα χημικής σύστασης ιδίως σε ό,τι αφορά την ασφάλειά τους (Schwartzberg et al., 2018; Glintborg et al., 2019a). Η αναγκαιότητα ανίχνευσης των πιθανών ανεπιθύμητων παρενεργειών επιβάλλει την εφαρμογή ενός συνεχούς συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, με στόχο την ασφάλεια των ασθενών και τη διασφάλιση ότι τα οφέλη της χρήσης τους υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (McBride et al., 2017; Kabir et al., 2019).

Είναι επομένως σαφής η διαφοροποίηση των βιολογικών φαρμάκων, καθώς και των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων, σε σχέση με τα κλασσικά φάρμακα συνταγογράφησης λόγω της πολυπλοκότητάς τους, της υψηλής εγγενούς μεταβλητότητας των συστατικών τους, αλλά και του τρόπου με τον οποίο οι πιθανές διαφοροποιήσεις στις διαδικασίες παρασκευής τους είναι

δυνατό να επηρεάσουν την τελική ποιότητα του παραγόμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Η ιχνηλασιμότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων, όπως και των αντίστοιχων πρωτότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, αποτελεί βασική προϋπόθεση της ασφαλούς κυκλοφορίας τους και επιβάλλεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους (Giuliani et al., 2019; Dutta et al., 2020; Scherlinger & Schaeffer, 2020).

4.4 Σύγκριση ποιότητας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων

Τα βιο-ομοειδή φάρμακα συνιστούν βιολογικά προϊόντα με υψηλό βαθμό ομοιότητας και βιοϊσοδυναμίας με τα ήδη υπάρχοντα προϊόντα αναφοράς. Ο επαγγελματίας υγείας καλείται να κρίνει με βάση το ιστορικό και τις ανάγκες του κάθε ασθενούς εάν το βιοϊσοδύναμο προϊόν δύναται να αντικαταστήσει το πρότυπο φάρμακο αναφοράς, το οποίο χορηγείται ήδη σε αυτόν (Glintborg et al., 2019a). Βασικά σημεία στη διαδικασία σύγκρισης και τελικής επιλογής αποτελούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του υπό εξέταση βιο-ομοειδούς φαρμακευτικού σκευάσματος αλλά και οι πιθανές επιδράσεις της τροποποίησης της θεραπευτικής προσέγγισης στον ασθενή (McBride et al., 2017; Pawłowska et al., 2019; Scherlinger & Schaeffer, 2020).

Με στόχο τον εντοπισμό και τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας αλλά και της δραστηριότητας στον ασθενή των προτεινόμενων βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων πραγματοποιούνται κλινικές μελέτες αλλαγής. Κύριο μέλημα αυτών αποτελεί η απόδειξη της μηδενικής απώλειας της αποτελεσματικότητας κατά την μετάβαση μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων, ενώ εξίσου σημαντική είναι και η μηδενική απειλή από την αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης (Abraham, 2013; Kabir et al., 2019).

Η απουσία σαφών κλινικών δεδομένων αναφορικά με την αυτόματη αντικατάσταση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων από άλλα βιο-ομοειδή σκευάσματα επιβάλλει την αξιολόγηση τους με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες τόσο του EMA όσο και του FDA και εξετάζεται ανά περίπτωση ασθενούς. Κατά την σύγκριση των φαρμακευτικών σκευασμάτων τα ζητήματα ποιότητας αναδεικνύονται ως ουσιαστικής σημασίας και απαιτείται η αναλυτική αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας τους. Οποιαδήποτε διαφορά στα ποιοτικά χαρακτηριστικά μεταξύ βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων θα πρέπει να εξετάζεται και να αιτιολογείται προκειμένου να αξιολογηθεί (Giuliani et al., 2019; Greene et al., 2019). Μολονότι δεν απαιτείται να εντοπίζονται απόλυτα ταυτόσημα χαρακτηριστικά ποιότητας

μεταξύ των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων, οι όποιες διαφορές θα πρέπει να είναι μικρής κλίμακας και να προκύπτουν λόγω της παρουσίας γενετικών παραλλαγών ή πιθανών μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων κατά την παρασκευή τους. Παράλληλα κάθε πιθανή διαφοροποίηση θα πρέπει να ελέγχεται σε επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του υπό εξέταση προϊόντος (Stevenson et al., 2017; Bennett et al., 2020; Dutta et al., 2020).

5 ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΣΕ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

5.1 Κλινική εφαρμογή των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στην ογκολογία

Σύμφωνα με πρόσφατη έκθεση της IQVIA (2019), τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια έντονη ανάπτυξη στον τομέα της Ογκολογίας, καθώς εγείρονται νέες προοπτικές στην ανάδειξη καινοτόμων ογκολογικών θεραπειών. Οι ογκολογικοί ασθενείς, μέσω της παραγωγικότητας των προγραμμάτων έρευνας και παρασκευής των φαρμακευτικών βιομηχανιών, επωφελούνται από ποικίλους θεραπευτικούς μηχανισμούς. Κύριες αλλαγές, που εντοπίζονται στη θεραπεία των νεοπλασιών, αφορούν την ανάπτυξη νέων μορφών ανοσοθεραπείας, την ανάδειξη της σύγχρονης γενιάς βιολογικών θεραπειών (Next-Generation Biotherapeutics) καθώς και την ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στα εφαρμοζόμενα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Βασικό εμπόδιο στην εξέλιξη των νέων προσεγγίσεων αποτελεί το γεγονός ότι η Ογκολογία συνιστά έναν από τους δυσκολότερους τομείς έρευνας, λόγω του υψηλού βαθμού αποτυχίας που καταγράφεται ενώ συγχρόνως η ανάδειξη νέων θεραπευτικών σχημάτων αποτελεί χρονοβόρα και δαπανηρή διαδικασία (IQVIA, 2019).

Με βάση τη μελέτη IQVIA, το 2018 οι δαπάνες που αφορούσαν τον τομέα της Ογκολογίας αυξήθηκαν κατά 12.9% οπότε ανέρχονται στα 150 δισεκατομμύρια δολάρια, σημειώνοντας μια ιδιαίτερη άνοδο. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, αναμένεται η αύξηση των δαπανών αυτών να αγγίξει το 11-14% την επερχόμενη πενταετία, με τη συνολική αγορά να ανέρχεται στα 200 έως 230 δισεκατομμύρια δολάρια. Σε διάστημα 5 ετών και συγκεκριμένα από το 2013 εγκρίθηκαν 57 νέα ογκολογικά φάρμακα, τα οποία ανταποκρίνονταν σε 23 διαφορετικές νεοπλασίες και 89 ενδείξεις. Το 2018 συγκεκριμένα στις ΗΠΑ εγκρίθηκαν 15 νέα φαρμακευτικά σκευάσματα για 17 ενδείξεις, ενώ η εφαρμογή ανοσοθεραπευτικών παρεμβάσεων διπλασιάστηκε για το χρονικό διάστημα 2017 έως 2018. Το 1/3 των νέων φαρμακευτικών προϊόντων αφορούσαν αιματολογικούς καρκίνους, ενώ ορισμένα από τα νέα φαρμακευτικά προϊόντα δύναται να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση πολλαπλών τύπων νεοπλασιών. Ο καρκίνος του πνεύμονα, ακολουθούμενος από τον καρκίνο του μαστού και τον καρκίνο του δέρματος (μελάνωμα), αφορά 12 από τις εγκεκριμένες ενδείξεις (IQVIA, 2019).

Στον τομέα της Ογκολογίας δραστηριοποιούνται, με βάση τα αρχεία της IQVIA, 711 συνολικά εταιρείες με την πλειονότητα αυτών να αποτελεί βιο-φαρμακευτικές εταιρείες με πρόσφατη δραστηριοποίηση στο χώρο της φαρμακευτικής έρευνας και αγοράς. Το αυξημένο ποσοστό αποτυχίας σε συνδυασμό με τους παρατεταμένους χρόνους ανάπτυξης αναδεικνύει την Ογκολογία ως έναν από τους πιο απαιτητικούς και δύσκολους τομείς έρευνας και θεραπευτικής ανάπτυξης προκαλώντας το ερευνητικό ενδιαφέρον αρκετών σύγχρονων επιστημόνων που απασχολούνται στον κλάδο αυτό (IQVIA, 2019).

Παρά την αναμφισβήτητη πρόοδο, που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια σε ό,τι αφορά τον τομέα των επιστημονικών επιτευγμάτων ενάντια στις νεοπλασίες, ένα σύνολο εμποδίων παραμένει, κυρίως σε ό,τι αφορά το νομοθετικό πλαίσιο που ορίζει την εισχώρηση των νέων θεραπευτικών σχημάτων των ογκολογικών ασθενών. Τα καινοτόμα ογκολογικά φάρμακα, τα οποία διοχετεύθηκαν στη φαρμακευτική αγορά το 2018, χρειάστηκαν κατά μέσο όρο 10.5 έτη από την αρχική φάση ελέγχου μέχρι την είσοδο τους και τη χορήγηση τους σε ασθενείς. Παράλληλα το κόστος των νέων φαρμακευτικών προσεγγίσεων ανέρχεται σε υψηλά επίπεδα, αγγίζοντας τα 175,578 δολάρια κατά μέσο όρο ενώ το ετήσιο κέρδος των αντικαρκινικών φαρμακευτικών σχημάτων καταγράφηκε στα 143.6 εκατομμύρια δολάρια, ποσό ιδιαίτερα αυξημένο (IQVIA, 2019).

Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα συνιστούν μια βιώσιμη εναλλακτική λύση στην θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασιών, καθώς αποδεικνύεται ότι αποτελούν εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα με τα βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα αναφοράς. Οι νεοπλασίες αποτελούν την κυριότερη υγειονομική απειλή, η οποία συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα θνησιμότητας με το προσδόκιμο ζωής των ασθενών να μειώνεται ισχυρά (Abraham, 2013; Chopra & Lopes, 2017; Tinsley et al., 2018). Το εκτιμώμενο μέσο κόστος για τη θεραπευτική προσέγγιση κάθε ογκολογικού ασθενούς είναι ιδιαίτερος υψηλό, γεγονός που αναδεικνύει το ρόλο της ενσωμάτωσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στις θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ογκολογικούς ασθενείς (Kim et al., 2018; Nixon et al., 2018).

5.2 Βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα και η χρήση τους στην ογκολογία

Ένα σύνολο βιολογικών φαρμάκων χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση χρόνιων παθήσεων όπως είναι οι νεοπλασίες. Με δεδομένο ότι δεν αναμένεται να παρουσιασθεί ανοσογονικότητα με την εναλλαγή όμοιων βιολογικών δραστικών ουσιών, η χορήγηση βιο-ομοειδών φαρμάκων προωθείται κατά τη θεραπευτική προσέγγιση των ογκολογικών ασθενών με στόχο την μείωση του κόστους των θεραπειών (Chopra & Lopes, 2017; Hübel et al., 2020). Η επιτυχής ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στη σύγχρονη αγορά και η αυξημένη εξοικονόμηση κόστους καθορίζονται από ένα σύνολο παραγόντων όπως είναι η χρονική στιγμή της εισροής τους, το επίπεδο αποδοχής τους από τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς, αλλά και οι πολιτικές τιμολόγησης και ανταλλαξιμότητας που ισχύουν τη δεδομένη χρονική στιγμή (Liu et al., 2019; Dutta et al., 2020).

Η Ευρωπαϊκή Ένωση πρώτη το 2006 προώθησε την έγκριση και χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων, οπότε και δίκαια χαρακτηρίζεται ως πρωτοπόρος στον τομέα αυτό. Μέσω των πολιτικών, που εφαρμόζει εντός των ορίων της, επιτρέπει στα κράτη μέλη της να έχουν πρόσβαση σε ένα σύνολο φαρμακευτικών σκευασμάτων με οικονομικότερους όρους, παρέχοντας συνεπώς αυξημένες θεραπευτικές επιλογές στους ασθενείς (Dolan, 2018; Nixon et al., 2018). Παράλληλα, χάρη στον αυξημένο αριθμό κλινικών δοκιμών βιολογικών φαρμάκων, που πραγματοποιούνται στα κράτη μέλη της και οι οποίες ανέρχονται σε περισσότερες από 12.000, αποδεικνύει τη σταθερά αναπτυσσόμενη ερευνητική της πορεία στο συγκεκριμένο τομέα, ενώ αποτελεί μια από τις ισχυρότερες φαρμακευτικές αγορές με τις φαρμακευτικές πωλήσεις να υπολογίζονται στα 180 δισεκατομμύρια ευρώ για το έτος 2018. Τα βιολογικά φάρμακα εκτιμάται ότι αφορούν το 25% των φαρμακευτικών δαπανών, με τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα να καταλαμβάνουν δυναμικά μερίδιο της συνολικής φαρμακευτικής αγοράς εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Συνολικά 51 βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα έχουν ήδη εγκριθεί από τον EMA με αρκετά από αυτά να αφορούν θεραπευτικές προσεγγίσεις νεοπλασιών (IQVIA, 2019).

Η ερευνητική προσέγγιση της IQVIA υποστηρίζει ότι ο κόστος των αντικαρκινικών φαρμάκων αναμένεται να υπερβεί τα 140 δισεκατομμύρια ευρώ τα επόμενα 5 έτη, εγείροντας την αναγκαιότητα της διατήρησης της υψηλής ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών με την ταυτόχρονη ελάττωση του κόστους. Στο πεδίο αυτό δραστικά ενεργοποιήθηκε η Ιρλανδία, με μέτρα που θέσπισε σε σχέση με την προώθηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Με την παροχή

οικονομικών κινήτρων ενθάρρυνε την ανταλλαξιμότητα των πρωτότυπων βιολογικών παραγόντων από τα αντίστοιχα βιο-ομοειδή σκευάσματα, κίνηση η οποία αναμένεται να οδηγήσει στην εξοικονόμηση 50 εκατομμυρίων ευρώ στην περίπτωση που μόνο το 50% των ασθενών στραφεί σε θεραπευτικές προσεγγίσεις με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμάκων. Η εφαρμογή ανάλογων νομοθετικών ρυθμίσεων δύναται να διασφαλίσει την άμεση εξοικονόμηση σημαντικού μεγέθους κονδυλίων, τα οποία θα διατεθούν στην χρηματοδότηση ερευνητικών προσεγγίσεων νέων καινοτόμων φαρμάκων. Το παράδειγμα της Ιρλανδίας σταδιακά ακολουθούν και συστήματα υγείας άλλων χωρών με ανάλογα θετικά αποτελέσματα. Βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, όπως είναι η ερυθροποιητίνη (*Epoetin a*) και οι αυξητικοί παράγοντες (Granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF), διατίθενται πλέον ευρέως στην φαρμακευτική αγορά τόσο των ΗΠΑ όσο και της Ευρωπαϊκής Ένωσης (IQVIA, 2019).

5.3 Πιθανά εμπόδια στην είσοδο των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην φαρμακευτική αγορά και προτεινόμενες λύσεις

Τα εμπόδια που εντοπίζονται στην ανάπτυξη της αγοράς των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων δυσχεραίνουν σημαντικά τις προσπάθειες της ομαλής διείσδυσης τους και της προώθησης της χορήγησης τους με στόχο την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών. Κάθε εμπλεκόμενος φορέας στην αγορά φαρμακευτικών προϊόντων δύναται να εγείρει φραγμούς στην ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών σκευασμάτων σε αυτή (Nabhan et al., 2018; Saleem et al., 2020).

Τα κυριότερα εμπόδια προκύπτουν από τους παρασκευαστές των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων, οι οποίοι νιώθουν να χάνουν την αποκλειστικότητα του αγοραστικού κοινού. Οι παρασκευαστές των πρότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων επιχειρούν να διατηρήσουν ένα σεβαστό μερίδιο της φαρμακευτικής αγοράς με την προώθηση μειώσεων των τιμών πώλησης των φαρμάκων προκειμένου να ενισχύσουν τους αντίστοιχους πωλητές, όπως είναι οι φαρμακοποιοί, να εμποδίσουν την είσοδο ανταγωνιστικών προϊόντων (στη συγκεκριμένη περίπτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων) στην φαρμακευτική αγορά (Kim et al., 2018; Mansell et al., 2019). Λόγω της δράσης τους και μπροστά στο αναδυόμενο μονοπώλιο των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων, οι παρασκευαστές βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων αποθαρρύνονται από την ενίσχυση των προσπάθειών τους να επενδύσουν σε

οποιαδήποτε πιθανή ανάπτυξη βιοϊσοδύναμων φαρμακευτικών σκευασμάτων και από την προώθηση τους στην φαρμακευτική αγορά (Liu et al., 2019; Trautman et al., 2019).

Σε πρόσφατη έρευνα, η οποία δημοσιεύτηκε στο έγκυρο ιατρικό περιοδικό Journal of the American Medical Association (JAMA), καταγράφηκε η τάση παρασκευαστών αρκετά διαδεδομένων πρότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, οι οποίοι επιδεικνύοντας μια άκρως επιθετική στρατηγική προώθησης ακύρωναν την οποιαδήποτε έκπτωση τιμής είχαν παραχωρήσει σε πελάτες τους στην περίπτωση που αντιλαμβάνονταν ότι ο συγκεκριμένος πελάτης επιχειρούσε να ωθήσει τους ασθενείς του στην χρήση βιοϊσοδύναμων φαρμακευτικών προϊόντων και κατόρθωσαν να επιφέρουν ένα σημαντικό πλήγμα στην αγορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Ως αποτέλεσμα της προσέγγισης αυτής περιορίστηκε σε υψηλό βαθμό το πλεονέκτημα τιμολόγησης καινοτόμων βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία επιχειρούσαν να εισέλθουν στην φαρμακευτική αγορά και τα οποία αποσκοπούσαν στην θεραπευτική προσέγγιση χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι οι νεοπλασίες (Hakim & Ross, 2017).

Εκτός από την επιθετική οικονομική στρατηγική, η οποία ακολουθείται από τις εταιρείες παρασκευής των πρωτότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, σε αρκετές περιπτώσεις οι παρασκευαστές αυτών ακολουθούν ένα μοτίβο διαχείρισης του κύκλου ζωής των μεγαλομοριακών και δομικά περίπλοκων βιολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων όμοιο με εκείνο που εφαρμόζεται για μικρότερα μόρια. Με τον τρόπο αυτό κατορθώνουν να διατηρήσουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα το μερίδιο του αγοραστικού κοινού που τους αναλογεί. Με βάση την στρατηγική αυτή οι παρασκευαστές κατορθώνουν να λάβουν όσο το δυνατό μεγαλύτερο αριθμό διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας (patent thickets) σε σχέση με την κυκλοφορία του αρχικού βιολογικού προϊόντος αναφοράς και να επιτύχουν την παρεμπόδιση των ανταγωνιστικών παρασκευαστών των βιο-ομοειδών φαρμάκων να επεκταθούν στο συγκεκριμένο αγοραστικό κλάδο. Η επέκταση του διπλώματος ευρεσιτεχνίας αποτρέπει τους παρασκευαστές των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων από το να επιχειρήσουν την ανάπτυξη βιοϊσοδύναμων φαρμάκων μικρότερου κόστους (Kim et al., 2018; Saleem et al., 2020).

Η ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων επηρεάζεται επομένως ισχυρά από την μείωση των τιμών των αντίστοιχων βιολογικών φαρμάκων αναφοράς, μέσα σε συνθήκες αθέμιτου ανταγωνισμού. Ο επαγγελματίας υγείας και κατ' επέκταση ο ασθενής καλείται να επιλέξει ανάμεσα στο ήδη γνωστό πρωτότυπο βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν, του οποίου την

ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα έχει ήδη διαπιστώσει, και στο αντίστοιχο βιο-ομοειδές φάρμακο, του οποίου το κόστος δεν παρουσιάζει σημαντική διαφοροποίηση με συνέπεια την αδύναμη είσοδο των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στην φαρμακευτική αγορά (Liu et al., 2019; Dutta et al., 2020).

Παράλληλα οι εταιρείες, οι οποίες δραστηριοποιούνται στην παρασκευή των βιο-ομοειδών φαρμάκων, συχνά βρίσκονται αντιμέτωπες με το υψηλό κόστος σε σχέση με την ανάπτυξη αυτών, με αποτέλεσμα την παρουσία εξίσου ισχυρών εμποδίων (Mansell et al., 2019). Εμπόδια όμως στην αυξημένη διείσδυση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων θέτουν και οι κρατικές και κυβερνητικές πολιτικές, που εφαρμόζονται σε κάθε κράτος και με βάση τις οποίες καθορίζονται οι απαιτούμενες διαδικασίες αδειοδότησης, έγκρισης και παρακολούθησης της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων (Nabhan et al., 2018; Saleem et al., 2020). Το υψηλό κόστος των απαιτούμενων ερευνητικών διαδικασιών σε συνδυασμό με το αυστηρό ρυθμιστικό πλαίσιο, το οποίο εφαρμόζεται σε ό,τι αφορά την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων, λειτουργούν ανασταλτικά στην επένδυση των φαρμακοβιομηχανιών στον τομέα των βιο-ομοειδών φαρμάκων (Henry & Taylor, 2014; Trautman et al., 2019). Είναι σαφές ότι η φαρμακευτική αγορά παρουσιάζεται αβέβαιη μπροστά στην ανάπτυξη των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς κάθε πρότυπο βιολογικό φάρμακο αναφοράς εμφανίζει περισσότερα του ενός βιοϊσοδύναμα φαρμακευτικά σκευάσματα, προκαλώντας σύγχυση στους επαγγελματίες υγείας αλλά κυρίως στους ασθενείς αναφορικά με την χρήση τους (Greene et al., 2019; Tarallo et al., 2019; Hübel et al., 2020).

Κάθε εμπλεκόμενος φορέας είναι επομένως σημαντικό να υπερπηδήσει τις προκλήσεις του παρουσιάζει μεμονωμένα ο κλάδος του και να αντιληφθεί το όφελος της ενσωμάτωσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στην φαρμακευτική αγορά, θέτοντας τα θεμέλια για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων με την εκμετάλλευση των βιολογικών παραγόντων (Nabhan et al., 2018; Tinsley et al., 2018; Liu et al., 2019).

5.4 Η στάση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών απέναντι στα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα

Η αγορά φαρμάκων συνιστά ένα ιδιαίτερος ανταγωνιστικό χώρο, ο οποίος με την εξέλιξη των σύγχρονων μεθόδων βιοτεχνολογίας διεύρυνε σημαντικά το πλαίσιο δραστηριοποίησης του. Ποικίλες καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν πλέον υλοποιηθεί και χορηγούνται σε ένα πλήθος ασθενειών, καθώς έχουν εγκριθεί από τους αρμόδιους οργανισμούς. Η ομαλή διεξόδυση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στην φαρμακευτική αγορά αντιμετωπίζει ποικίλα εμπόδια, τα οποία εντοπίζονται σε όλα τα στάδια της πορείας τους (Araújo et al., 2016; Grewal et al., 2018; Cuellar et al., 2019). Πέρα από την εφαρμογή ακατάλληλων τακτικών αποκλεισμού από τις εταιρείες παρασκευής των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς, με στόχο τη διατήρηση της κυριαρχίας των δικών τους φαρμακευτικών προϊόντων, σαφώς σημαντική δυσκολία αποτελεί και η έλλειψη εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι συχνά αντιμετωπίζουν με σκεπτικισμό την είσοδο των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην φαρμακευτική αγορά (Camacho et al., 2014; Rak Tkaczuk & Jacobs, 2014). Η συνθήκη αυτή, σε συνδυασμό με την παρακράτηση των εκπτώσεων των τιμών, λειτουργεί ανασταλτικά στην ανταγωνιστική ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη θεραπευτική προσέγγιση ιδίως των μακροχρόνιων ασθενειών (Greene et al., 2019; Mansell et al., 2019). Συγχρόνως οι ίδιοι οι ασθενείς νιώθουν ανασφάλεια κατά τη χρήση ενός παρόμοιου φαρμακευτικού σκευάσματος αντί του πρότυπου φαρμάκου αναφοράς, παρά τα αναμφισβήτητα οικονομικά οφέλη που συνοδεύουν τη συγκεκριμένη εναλλαγή φαρμακευτικής προσέγγισης (Cook et al., 2019; Konstantinidou et al., 2020).

Ισχυρός επομένως φραγμός στην ανάπτυξη μιας δυναμικής αγοράς βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων αναδεικνύεται η έλλειψη εκπαίδευσης τόσο των επαγγελματιών υγείας όσο και των πολιτών και ασθενών, οι οποίοι παρουσιάζουν μια αναίτια προσκόλληση στη χρήση των κλασσικών φαρμάκων συνταγογράφησης. Η μη αποδοχή της χρήσης τους, ιδίως από τους ασθενείς, λειτουργεί ως κύριο εμπόδιο στην ενσωμάτωση τους στην φαρμακευτική περίθαλψη (Pawłowska et al., 2019; Hübel et al., 2020). Κυρίαρχοι παράγοντες που προκαλούν την άρνηση των ασθενών αποτελούν η ανεπαρκής πληροφόρηση τους σε σχέση με τη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων αλλά και η ελλιπής καθοδήγηση των επαγγελματιών υγείας σε σχέση είτε με την εναλλαγή θεραπευτικής προσέγγισης είτε με την έναρξη μιας νέας φαρμακευτικής παρέμβασης με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών

σκευασμάτων (Grewal et al., 2018; Giuliani et al., 2019). Ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζονται να μένουν πιστοί στην αρχική ετικέτα των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς δεν είναι εύκολο να επιδείξουν τον ίδιο βαθμό εμπιστοσύνης απέναντι στην χρήση των αντίστοιχων βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων και αδυνατούν να αποδεχθούν με ευκολία την εναλλαγή των θεραπευτικών προσεγγίσεων (Camacho et al., 2014; Bennett et al., 2020).

Παράλληλα η αντίληψη ότι τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα είναι ποιοτικά κατώτερα των πρότυπων βιολογικών φαρμάκων αναφοράς κυριαρχεί, κυρίως λόγω της μη επαρκούς ενημέρωσης από τους επαγγελματίες υγείας. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει ανά περίπτωση να επιλέγουν την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση και ταυτόχρονα τον τρόπο προβολής των πλεονεκτημάτων της στον ασθενή, καλλιεργώντας την εμπιστοσύνη του απέναντι στην εναλλαγή θεραπευτικών σχημάτων και διαβεβαιώνοντας τον για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών (Cook et al., 2019; Tarallo et al., 2019; Konstantinidou et al., 2020).

Ασθενείς, οι οποίοι καθοδηγούνται με υπευθυνότητα από τους επαγγελματίες υγείας, ενημερώνονται καταπολεμώντας την όποια αμφιβολία αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα των θεραπευτικών σχημάτων με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων, έχουν τη δυνατότητα να επωφεληθούν από καινοτόμες θεραπευτικές παρεμβάσεις χαμηλού κόστους. Τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα κυκλοφορούν σε σαφώς χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τα αντίστοιχα βιολογικά φάρμακα αναφοράς και επομένως επιτρέπουν την εξοικονόμηση πόρων των Συστημάτων Υγείας, παρέχοντας πρόσβαση σε ποιοτικές θεραπείες (Henry & Taylor, 2014; Chopra & Lopes, 2017; Greene et al., 2019). Πρόσφατη οικονομική αξιολόγηση των de Mora, Balsa και Cornide-Santos (2019) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κόστος θεραπείας ανά ασθενή μειώνεται σημαντικά με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων σε σχέση με τα πρότυπα βιολογικά φάρμακα αναφοράς, γεγονός το οποίο δύναται να λειτουργήσει θετικά στην ανταλλαξιμότητα μεταξύ των θεραπευτικών προσεγγίσεων (de Mora et al., 2019).

Η επιρροή της στάσης των επαγγελματιών υγείας σε σχέση με το βαθμό ενσωμάτωσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στην σύγχρονη αγορά καταγράφηκε σε πρόσφατη έρευνα των Leonard και συν. (2019). Μέσω της συγκεκριμένης συστημικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης προσεγγίσθηκαν το επίπεδο ενημέρωσης, τα κριτήρια συνταγογράφησης αλλά και η αξιολόγηση των βιο-ομοειδών φαρμάκων από επαγγελματίες υγείας. Κατά την αναζήτηση των

βιβλιογραφικών πηγών επιλέχθηκαν άρθρα, τα οποία δημοσιεύθηκαν μεταξύ της χρονικής περιόδου Ιανουαρίου του 2014 έως το Μάρτιο του 2018 και τα οποία εντοπίστηκαν στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Cochrane Library και Embase. Στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες, οι οποίες αφορούσαν τις συνταγογραφικές προτιμήσεις ιατρών ή φαρμακοποιών σε σχέση με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων και σε αυτή συμμετείχαν επαγγελματίες υγείας τόσο από τις ΗΠΑ όσο και από κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η συγκεκριμένη μελέτη αποτύπωσε με τρόπο αποκαλυπτικό τη στάση των επαγγελματιών υγείας απέναντι στα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα, παρουσιάζοντας τις ποικίλες διαφοροποιήσεις που εντοπίζονται από χώρα σε χώρα ανάλογα συγχρόνως με το αντίστοιχο ρυθμιστικό πλαίσιο που ισχύει εντός των ορίων της. Η απουσία ενημέρωσης σε σχέση με τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα αποτελεί τον βασικότερο λόγο της μειωμένης συνταγογράφησης τους, ενώ ταυτόχρονα οι ανησυχίες αναφορικά με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ανταλλαξιμότητα τους προκαλούν τη μειωμένη οικειότητα των επαγγελματιών υγείας σε σχέση με αυτά. Παράλληλα εντοπίστηκε υψηλότερος βαθμός εξοικείωσης με τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμάκων των επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι απασχολούνται σε νοσοκομειακές μονάδες σε σχέση με τους ελεύθερους επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι δήλωσαν ελλιπή γνώση της βιοϊσοδυναμίας των βιολογικών φαρμάκων και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων και συνεπώς παρουσιάστηκαν περισσότερο διστακτικοί στην ενσωμάτωση αυτών σε θεραπευτικά σχήματα. Η κατανόηση των οικονομικών πλεονεκτημάτων της συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών φαρμάκων στη θέση των πρότυπων βιολογικών φαρμάκων αναφοράς σε συνδυασμό με την ανάλογη επιστημονική κατάρτιση των επαγγελματιών υγείας θα επιτρέψει την αύξηση της ενσωμάτωσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στη φαρμακευτική αγορά (Leonard et al., 2019).

Σε αντίστοιχη έρευνα των Gibofsky και McCabe, (2020), η οποία επιχείρησε να καταγράψει τη στάση ρευματολόγων ιατρών στις ΗΠΑ αναφορικά με την εναλλαγή θεραπευτικών προσεγγίσεων από τα πρότυπα βιολογικά φάρμακα στα αντίστοιχα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα, εντοπίστηκε ότι παρά την ενημέρωσή τους σε σχέση με τα οφέλη των βιο-ομοειδών φαρμάκων, η πλειονότητα αυτών παραμένουν διστακτικοί. Η διστακτικότητα αυτή παρατηρείται εντονότερη σε περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι παρουσίαζαν σαφή βελτίωση και αντιδρούσαν θετικά στην εφαρμογή θεραπειών με τη χρήση των πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων αναφοράς. Στις περιπτώσεις αυτές, παρά τις σαφείς ενδείξεις παρόμοιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων, η ανταλλαξιμότητα των θεραπειών παρουσιάστηκε μειωμένη (Gibofsky & McCabe, 2020).

Οι Cohen και συν. (2016) σε πρόσφατη ερευνητική τους προσέγγιση επιχείρησαν να καταγράψουν τις στάσεις και τις αντιλήψεις επαγγελματιών υγείας στις ΗΠΑ, οι οποίοι ήδη συνταγογραφούσαν βιολογικούς παράγοντες, αναφορικά με τη χρήση βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Με στόχο την επανάληψη της συγκεκριμένης ερευνητικής προσέγγισης μετά από χρονικό διάστημα 2 ετών οι ερευνητές μέσω της χρήσης ερωτηματολογίων σκιαγράφησαν το υφιστάμενο γνωστικό πλαίσιο των επαγγελματιών υγείας απέναντι στην προώθηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων κατά την θεραπευτική προσέγγιση σοβαρών ασθενειών. Περισσότεροι από 1200 επαγγελματίες υγείας με υψηλή προτίμηση στη συνταγογράφηση βιολογικών φαρμάκων συμμετείχαν, μεταξύ των οποίων και ένα υψηλό ποσοστό ογκολόγων. Η συγκεκριμένη μελέτη κατέληξε στη σαφή ανάγκη της ενημέρωσης των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με τα οφέλη της χρήσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων ενώ εξίσου σημαντική κρίθηκε και η κατανόηση της διαδικασίας έγκρισης της κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων. Οι αντιλήψεις των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων σε σύγκριση με τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα αποτυπώθηκε να είναι ασαφής ενώ οι γνώσεις τους σε σχέση με την ανταλλαξιμότητα των φαρμακευτικών προϊόντων ελλιπείς. Συγχρόνως ένα μεγάλο ποσοστό αυτών αγνοούσαν τα πιο πρόσφατα εγκεκριμένα βιο-ομοειδή φάρμακα συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στη μειωμένη συνταγογράφηση αυτών (Cohen et al., 2016).

Σε δεύτερη προσέγγιση τους οι Cohen, Blauvelt και Rifkin (2018) επιχείρησαν μέσω της πραγματοποίησης συστημικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης να εκτιμήσουν την πιθανότητα η εναλλαγή θεραπευτικών σχημάτων από το πρότυπο βιολογικό φάρμακο στο αντίστοιχο βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν να προκαλέσει την τροποποίηση των κλινικών αποτελεσμάτων, τη μείωση της αποτελεσματικότητας και την έγερση απειλών για τον ασθενή. Ο εντοπισμός των βιβλιογραφικών πηγών πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Medline και Embase από το 1993 έως και το 2017 και περιλάμβανε αποκλειστικά κλινικές μελέτες. Η πλειονότητα των άρθρων δεν ανέφερε διαφοροποιήσεις στην ανοσογονικότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρά τα αποτελέσματα των μελετών αυτών οι επαγγελματίες υγείας συνέχισαν να παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα διστακτικότητας σε σχέση με

την εναλλαγή των προτεινόμενων θεραπευτικών σχημάτων. Επιπρόσθετα σύμφωνα με ένα μεγάλο αριθμό ερευνών οι επαγγελματίες υγείας δεν αναγνωρίζουν τη χορήγηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων ως ισοδύναμη εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση, με συνέπεια να αποφεύγουν να προτείνουν την επιλογή αυτή στους ασθενείς τους και με την πλειονότητα αυτών να τα συνταγογραφεί αποκλειστικά σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει πρότερη βιολογική θεραπεία (Cohen et al., 2018).

Η απουσία δεδομένων αναφορικά με την μακροπρόθεσμη ανεκτικότητα των ασθενών σε σχέση με τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα, που αποτρέπει τους επαγγελματίες υγείας να προβούν σε εναλλαγή θεραπευτικών σχημάτων στους ασθενείς τους. Σε μια προσπάθεια επιστημονικής ενημέρωσης τους σχέση με τη συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων οι επαγγελματίες υγείας στρέφονται κατά κύριο λόγο στην παρακολούθηση των κατευθυντήριων γραμμών και των αντίστοιχων ρυθμιστικών πλαισίων που θεσπίζονται σε κάθε κράτος. Η συστημική μελέτη των Leonard και συν. (2019) ανέδειξε την αναγκαιότητα της συνεχούς ενημέρωσης των επαγγελματιών υγείας μέσω της συμμετοχής τους σε κατάλληλα σχεδιασμένες ημερίδες, στις οποίες κρίνεται θετική η συμμετοχή παράλληλα και φαρμακευτικών εταιρειών. Μέσω της κλινικά κατευθυνόμενης εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας είναι δυνατή η ενίσχυση της εξοικείωσης τους με τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων καθώς και της κατανόησης τους αναφορικά με το πλήθος των βιολογικών τους ιδιοτήτων. Η ελλιπής ενημέρωση απέναντι στα ζητήματα της εναλλαξιμότητας και της ανοσογονικότητας των βιο-ομοειδών φαρμάκων αποτελεί και το κυριότερο εμπόδιο στην αποδοχή και προώθηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων ως ασφαλών και αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς (Leonard et al., 2019).

5.5 Αύξηση της εισαγωγής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων στην φαρμακευτική αγορά

Η είσοδος των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά αποσκοπεί κατά βάση στην αύξηση του ανταγωνισμού αναφορικά με το εύρος των τιμών των φαρμακευτικών προϊόντων και έχει ως απώτερο στόχο την μείωση των τιμών αυτών. Συγχρόνως, η εισαγωγή τους στη φαρμακευτική αγορά και ο έντονος ανταγωνισμός που έπεται αυτής επηρεάζει σημαντικά, πέρα από την τιμή των

βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων και του αντίστοιχου πρότυπου βιολογικού φαρμάκου αναφοράς, συνολικά την τιμολόγηση της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων (Cuellar et al., 2019; Pawłowska et al., 2019). Η μεταβολή των τιμών λειτουργεί επομένως καθολικά και δεν περιορίζεται αποκλειστικά στην σχέση του προϊόντος αναφοράς με το αντίστοιχο βιο-ομοειδές φαρμακευτικό σκεύασμα. Είναι σημαντικό όμως να τονισθεί ότι η επιρροή των τιμών που καταγράφεται καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το χρονικό εύρος της διάθεσης στη φαρμακευτική αγορά των βιο-ομοειδών φαρμάκων (Araújo et al., 2016; Liu et al., 2019; Konstantinidou et al., 2020).

Η δημιουργία ενός ανταγωνιστικού περιβάλλοντος τιμολόγησης λειτουργεί προς όφελος των ασθενών, οι οποίοι πλέον έχουν πρόσβαση σε παροχές φροντίδας υψηλής ποιότητας με χαμηλό κόστος. Η συσχέτιση του μεριδίου της φαρμακευτικής αγοράς, την οποία καταλαμβάνουν τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, με τη συνολική μείωση των τιμών της φαρμακευτικής περιθάλψης αναδεικνύεται στο κυριότερο πλεονέκτημα της εισόδου των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην εκάστοτε αγορά (Tinsley et al., 2018; Saleem et al., 2020). Η επένδυση των φαρμακευτικών εταιρειών σε βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκεύασματα επιτρέπει επομένως την πρόσβαση των ασθενών σε θεραπευτικές προσεγγίσεις χαμηλού κόστους, το οποίο και μπορούν να καλύψουν (Liu et al., 2019; Trautman et al., 2019).

Με δεδομένο ότι η είσοδος των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην αγορά έχει αυξήσει τη δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών σε θεραπείες ζωτικής σημασίας η ενίσχυση της θέσης τους θα αποτελέσει ένα ισχυρό βήμα στην εδραίωση τους στις προτιμήσεις των ασθενών. Το κόστος της προτεινόμενης θεραπευτικής παρέμβασης λειτουργεί αναμφισβήτητα καθοριστικά στην επιλογή των ασθενών και με δεδομένο το υψηλό κόστος των πρωτότυπων βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα βιο-ομοειδή φαρμακευτικά σκεύασματα αναδεικνύονται σε μια βέλτιστη εναλλακτική λύση (Chopra & Lopes, 2017; Dolan, 2018). Επιπρόσθετα βασικός παράγοντας στην αποδοχή της χρήσης των βιο-ομοειδών φαρμάκων από τους ασθενείς αποτελεί η διαβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας τους σε παρόμοιο επίπεδο με τα αντίστοιχα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα αναφοράς (Grewal et al., 2018; Nixon et al., 2018; Cohen & McCabe, 2020).

Ο αντίκτυπος της εγκαθίδρυσης μιας σχέσης χαμηλού κόστους και ισοδύναμης αποτελεσματικότητας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων παρέχει κατά συνέπεια στους

ασθενείς τη δυνατότητα να λάβουν τις προβλεπόμενες βιολογικές θεραπείες. Η ανακατανομή του προϋπολογισμού της φαρμακευτικής περίθαλψης επιτρέπει τη βελτίωση των υπηρεσιών φροντίδας υγείας, την πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις ή ακόμη και την έναρξη θεραπευτικών παρεμβάσεων με τη χρήση βιολογικών σχημάτων ακόμη και σε αρχικά στάδια της νόσου. Μέσω των τροποποιήσεων αυτών επιτυγχάνεται η μεταβολή των θεραπευτικών πρωτοκόλλων σε όφελος μακροπρόθεσμα των ασθενών (Pawłowska et al., 2019; Tarallo et al., 2019; Konstantinidou et al., 2020).

Η στάση των επαγγελματιών υγείας είτε των ιατρών είτε των φαρμακοποιών σε σχέση με τη χρήση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων διαδραματίζει ένα επίσης σημαντικό ρόλο στην αποδοχή και ενσωμάτωση τους στην τρέχουσα φαρμακευτική αγορά. Η συνεχής ενημέρωση τους αναφορικά με τα χαρακτηριστικά και τα οφέλη των βιο-ομοειδών φαρμάκων, η μεταβολή των συνταγογραφικών τους κριτηρίων και η αντικειμενική προσέγγιση της βιοϊσοδυναμίας των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων σε σχέση με τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα αναφοράς συμβάλλουν ισχυρά στην ενίσχυση της αγοραστικής δύναμης των βιο-ομοειδών φαρμάκων (Rak Tkaczuk & Jacobs, 2014; Nixon et al., 2018; Cook et al., 2019).

Σε μια ανταγωνιστική φαρμακευτική αγορά τόσο οι επαγγελματίες υγείας όσο και οι ασθενείς αυτών δύναται να επωφεληθούν μέσω της επιλογής συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς αποκτούν πρόσβαση σε εναλλακτικές διαθέσιμες θεραπείες. Οι επαγγελματίες υγείας είναι πλέον σε θέση να παρέχουν βέλτιστες επιλογές υγειονομικής περίθαλψης, διασφαλίζοντας ότι το σύνολο των ασθενών μπορεί να υποβληθεί σε κατάλληλες θεραπευτικές προσεγγίσεις δίχως τον περιορισμό του κόστους (Henry & Taylor, 2014; Rak Tkaczuk & Jacobs, 2014). Μέσω της επαρκούς ενημέρωσης τους σχετικά με τα οφέλη των βιολογικών φαρμάκων και των αντίστοιχων βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων μπορούν να αποφασίσουν αναφορικά με τον κατάλληλο τρόπο προσέγγισης των ασθενών τους, παρέχοντας τους ένα υψηλό επίπεδο ποιοτικής φροντίδας υγείας (Tinsley et al., 2018; Cohen & McCabe, 2020; Saleem et al., 2020).

6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6.1 Συζήτηση - Συμπεράσματα

Η ανάπτυξη της βιομηχανίας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων αποτελεί ένα ταχύτατα αναπτυσσόμενο τομέα. Το χαμηλότερο κόστος αυτών σε σχέση με τα αντίστοιχα πρωτότυπα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα αποτελεί τη βάση της προώθησης της συνταγογράφησης αυτών με στόχο την αντιμετώπιση ποικίλων χρόνιων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των νεοπλασιών.

Τα βιο-ομοειδή φάρμακα αποτελούν προϊόντα εφαρμογών της Γενετικής Μηχανικής και των τεχνικών της βιοτεχνολογίας, τα οποία παρουσιάζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με εκείνη των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς. Η βιοϊσοδυναμία των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων επιτρέπει την ταχύτερη κυκλοφορία τους στην φαρμακευτική αγορά σε σχέση με τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα. Παράλληλα το αναμφισβήτητο χαμηλότερο κόστος αυτών οδηγεί στη σαφή εξοικονόμηση πόρων από τα υγειονομικά συστήματα και προσφέρει στους ασθενείς πρόσβαση σε θεραπευτικά σχήματα υψηλής ποιότητας. Ιδίως σε ό,τι αφορά ασθένειες όπου τα συμβατικά φαρμακευτικά σκευάσματα αδυνατούν να παρέχουν ουσιαστική βοήθεια, η μετατόπιση των ασθενών και η εφαρμογή θεραπευτικών σχημάτων με τη χρήση βιολογικών παραγόντων συνίσταται. Η εναλλαξιμότητα αυτών με τα ανάλογα βιο-ομοειδή φάρμακα επιτρέπει την παροχή οικονομικών υπηρεσιών ουσιαστικής φροντίδας σε ένα σύνολο ασθενειών.

Η διστακτικότητα των επαγγελματιών υγείας σε ό,τι αφορά τη συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στηρίζεται στην ελλιπή ενημέρωση αυτών αναφορικά με τα χαρακτηριστικά των φαρμακευτικών σκευασμάτων της κατηγορίας αυτής. Παράλληλα αμφιβολίες συχνά εγείρονται σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων, γεγονός που προϋποθέτει το σχεδιασμό περισσότερων ερευνητικών μελετών ελέγχου. Βασικό σημείο αποσαφήνισης αποτελεί το γεγονός ότι τα βιο-ομοειδή φάρμακα αποτελούν παρόμοια και όχι πανομοιότυπα σκευάσματα σε σύγκριση με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς και θα πρέπει τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητά τους να υπόκεινται σε αυστηρούς ελέγχους. Ιδίως λόγω της υψηλής πιθανότητας εκδήλωσης ανοσογονικότητας απαιτείται η επέκταση των ελέγχων αυτών σε όλη τη διάρκεια της ζωής των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών

σκευασμάτων. Η εφαρμογή ειδικών σημάνσεων επιτρέπει την είσοδο τους στην αγορά και την χορήγηση τους σε ασθενείς καθώς και την παρακολούθηση της συνολικής τους πορείας.

Σημαντικό εμπόδιο στην προώθηση της συνταγογράφησης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων συνιστά η ελλιπής πληροφόρηση των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με την ανταλλαξιμότητα των φαρμάκων αυτών με τα πρότυπα βιολογικά φάρμακα αναφοράς. Πέρα όμως από την απουσία ουσιωδών γνώσεων βασική παράμετρος αναδεικνύεται και η προσπάθεια των φαρμακευτικών εταιρειών με τη χρήση οικονομικών κινήτρων να επηρεάσουν την τάση συνταγογράφησης των επαγγελματιών υγείας, ενώ εξίσου ισχυρές είναι οι αντιδράσεις των φαρμακευτικών βιομηχανιών παραγωγής πρωτότυπων βιολογικών φαρμάκων, οι οποίες επιδεικνύουν αυξημένη διαπραγματευτική δυναμική, επηρεάζοντας την φαρμακευτική αγορά. Ιδίως με τη διεύρυνση των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας πρότυπων βιολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων επιτυγχάνουν την προβολή βασικών εμποδίων στην ανάπτυξη του τομέα των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων.

6.2 Περιορισμοί και συστάσεις για μελλοντική έρευνα

Η ενσωμάτωση των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων συνιστά μια θετική κίνηση, με στόχο την μείωση των φαρμακευτικών δαπανών και την παροχή πρόσβασης στους ασθενείς σε κατάλληλα θεραπευτικά σχήματα. Η αύξηση της διεισδυτικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων αυτής της κατηγορίας επιβάλλεται να πραγματοποιείται στηριζόμενη στην κατοχύρωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χρήσης τους. Συνεπώς κύριος στόχος όλων των εμπλεκόμενων φορέων στη διαδικασία παραγωγής και κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων θα πρέπει να παραμένει η αξιοποίηση του συνόλου των προβαλλόμενων προκλήσεων προς όφελος των ασθενών μέσω της διαμόρφωσης βιώσιμων υγειονομικών πολιτικών.

Κύριο εμπόδιο στην προώθηση της ενσωμάτωσης των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων στην θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αποτελεί η ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία παραγωγής τους αλλά και η πιθανή εκδήλωση ανοσογονικότητας που επιβάλει την παρακολούθηση τους σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Παρά τη διασφάλιση της παρόμοιας δραστηριότητας τους σε σχέση με τα πρότυπα βιολογικά σκευάσματα η πιθανή εκδήλωση περιστατικών ανοσογονικότητας εγείρει αντιδράσεις έντονης διστακτικότητας από την πλευρά των

επαγγελματικών υγείας και αποτελεί κυρίαρχο ανασταλτικό παράγοντα στη συνταγογράφηση τους.

Η κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων απαιτεί την εφαρμογή ενός συνόλου αξιολογήσεων και την προώθηση κατάλληλων ρυθμιστικών μελετών με στόχο την έγκριση και την ασφαλή κυκλοφορία τους. Τόσο ο EMA όσο και ο FDA στην προσπάθεια προστασίας της υγείας των πολιτών και της προώθησης κατάλληλων φαρμακευτικών παρεμβάσεων έχουν διαμορφώσει ένα πλαίσιο πολιτικών προσεγγίσεων και ρυθμιστικών παραμέτρων. Κάθε χώρα ορίζει τις απαιτούμενες προδιαγραφές σε σχέση με τις διαδικασίες έγκρισης και κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων σε συνάρτηση με τις οριζόμενες από τους συγκεκριμένους οργανισμούς προδιαγραφές, επιχειρώντας το βέλτιστο χειρισμό της κατηγορίας των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Θέματα αναφορικά με την ανταλλαξιμότητα των προϊόντων αυτών, την πιθανότητα παρουσίας ανοσογονικότητας αλλά και την αναγκαιότητα της φαρμακοεπαγρύπνησης αποτελούν βασικές αδυναμίες, που δρουν επιβαρυντικά στην προώθηση της ενσωμάτωσης των βιο-ομοειδών σε ποικίλα θεραπευτικά σχήματα. Απαιτείται σαφώς η διενέργεια αξιόπιστων ερευνών και ελέγχων από την πλευρά των αρμόδιων φορέων προκειμένου να αποδειχθεί η ποιοτική υπεροχή και η ασφάλεια των βιο-ομοειδών φαρμάκων.

Η είσοδος συνεπώς των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων ακολουθεί μια αργή πορεία, επιχειρώντας να υπερπηδήσει τα ποικίλα προβαλλόμενα εμπόδια. Το κυρίαρχο πλεονέκτημα της χρήσης τους με την μείωση της απαιτούμενης φαρμακευτικής δαπάνης συνιστά το έναυσμα για την περαιτέρω μελέτη αυτών και τη διαμόρφωση κατάλληλων στρατηγικών ένταξης τους στα διάφορα εθνικά συστήματα υγείας. Οι ισχύουσες πολιτικές προσεγγίσεις παρέχουν μια ειδική διαδρομή για την έγκριση των βιο-ομοειδών μέσω της απόδειξης του βαθμού πανομοιότυπης λειτουργικότητας με τα πρότυπα βιολογικά φαρμακευτικά σκευάσματα. Η τοποθέτηση της επιλογής των βιο-ομοειδών φαρμάκων στην ίδια κατηγορία με τα βιολογικά φάρμακα θα επιτρέψει στους επαγγελματίες υγείας να επιλέγουν το ανάλογο θεραπευτικό σχήμα με μοναδικό μέλημα το όφελος του ασθενούς ή και την διασφάλιση της πρόσβασης του στην παροχή οικονομικών υπηρεσιών φαρμακευτικής φροντίδας υψηλής ποιότητας. Η εναλλαξιμότητα μεταξύ των βιο-ομοειδών φαρμάκων και των αντίστοιχων πρότυπων βιολογικών προϊόντων θα πρέπει να διευκολυνθεί ιδίως σε περιπτώσεις ασθενών που έχουν ήδη ακολουθήσει πρότερη βιολογική θεραπεία και παρουσιάζουν σαφείς ενδείξεις για την ασφαλή ανταλλαξιμότητα μεταξύ των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η πρόσβαση των επαγγελματιών υγείας αλλά και των

ασθενών σε κατάλληλα προγράμματα ενημέρωσης σε σχέση με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα των βιο-ομοειδών φαρμάκων κρίνεται θετική.

Επιπρόσθετα, η προσπάθεια επίτευξης ενός σταθερού εύρους τιμών στη φαρμακευτική αγορά και η καλλιέργεια συνθηκών υγιούς ανταγωνισμού ανάμεσα στις φαρμακευτικές βιομηχανίες παραγωγής των βιο-ομοειδών φαρμάκων και των ανάλογων πρωτότυπων φαρμακευτικών σκευασμάτων συνιστά βασική παράμετρο στην επιτυχή ενσωμάτωση αυτών στην φαρμακευτική αγορά. Είναι σημαντικό οι παρασκευαστές των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς να αποφεύγουν την προώθηση επιθετικών πολιτικών τιμολόγησης ή ακόμη και την παροχή οικονομικών κινήτρων στους επαγγελματίες υγείας με σκοπό τη διατήρηση του μεριδίου τους στην σύγχρονη φαρμακευτική οικονομία. Η ενθάρρυνση της προτίμησης των επαγγελματιών υγείας θα πρέπει να καθοδηγείται με κύριο στόχο το όφελος του ασθενούς και την επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής παρέμβασης για αυτόν.

Η σύγχρονη βιομηχανία παραγωγής βιο-ομοειδών φαρμάκων εξελίσσεται συνεχώς, αποσκοπώντας στην προώθηση νέων σκευασμάτων στη φαρμακευτική αγορά. Είναι σημαντικό να αξιολογηθεί και να επικαιροποιηθεί το σύνολο των κατευθυντήριων οδηγιών σε σχέση με την έγκριση και την κυκλοφορία των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων και συγχρόνως να ενισχυθεί η στάση των επαγγελματιών υγείας με την αποδοχή αυτών ως εξίσου αξιόπιστες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Σε συνδυασμό με τη σύγχρονη οικονομική κρίση τίθεται επιτακτική η ανάγκη εφαρμογής κατάλληλων οικονομικών πολιτικών, προκειμένου να επιτευχθεί η παροχή καθολικής πρόσβασης των πολιτών στη φροντίδα υγείας. Το πεδίο των βιο-ομοειδών φαρμακευτικών προϊόντων δύναται να αποτελέσει ένα ισχυρό πλαίσιο αποτελεσματικής διαχείρισης ποικίλων παθήσεων, κατοχυρώνοντας το καθολικό δικαίωμα των πολιτών στην παροχή υπηρεσιών υγείας υψηλής ποιότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ξενόγλωσσες

- Aapro, M., Cornes, P., Sun, D., & Abraham, I. (2012). Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and a biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 4(3), 95-105. <https://doi.org/10.1177/1758834012444499>
- Abraham, J. (2013). Developing oncology biosimilars: an essential approach for the future. *Seminars in Oncology*, 40(1), 5-24. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.09.015>
- Agbogbo, F., Ecker, D., & Farrand, A. (2019). Current perspectives on biosimilars. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 46, 1297-1311. <https://doi.org/10.1007/s10295-019-02216-z>
- Aladul, M., Fitzpatrick, R., & Chapman, S. (2018). Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in UK: a qualitative study. *BMJ Open*, 8(11), 1-8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023603>
- Allocati, E., Bertele, V., Gerardi, C., Garattini, S., & Banzi, R. (2020). Clinical evidence supporting the marketing authorization of biosimilars in Europe. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(4), 557-566. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02805-y>
- Alten, R., & Cronstein, B. (2015). Clinical trial development for biosimilars. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(6), 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.04.002>
- Alvarez, D., Wolbink, G., Cronenberger, C., Orazem, J., & Kay, J. (2020). Interchangeability of Biosimilars: What Level of Clinical Evidence is Needed to Support the Interchangeability Designation in the United States? *BioDrugs*, 34(6), 723-732. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00446-7>
- Amato, L., Addis, A., Saulle, R., Trotta, F., Mitrova, Z., & Davoli, M. (2018). Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Nephrology*, 31(3), 321-332. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0419-5>
- Araújo, F., Gonçalves, J., & Fonseca, J. (2016). Pharmacoeconomics of Biosimilars: What Is There to Gain from Them? *Current Rheumatology Reports*, 18(8), 50-56. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0601-0>
- Baldziki, M., Brown, J., Chan, H., Cheetham, T.C., Conn, T., Daniel, G.W., Hendrickson, M., Hilbrich, L., Johnson, A., Miller, S.B., Moore, T., Motheral, B., Priddy, S.A., Raebel, M.A., Randhawa, G., Surratt, P., Walraven, C., White, T.J., Bruns, K., Carden, M.J., Dragovich, C., Eichelberger, B., Rosato, E., & Sega, T. (2015). Utilizing data consortia to monitor safety

- and effectiveness of biosimilars and their innovator products. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 21(1), 23-34. <https://doi.10.18553/jmcp.2015.21.1.23>
- Barbier, L., Declerck, P., Simoens, S., Neven, P., Vulto, A., & Huys, I. (2019). The arrival of biosimilar monoclonal antibodies in oncology: clinical studies for trastuzumab biosimilars. *British Journal of Cancer*, 121, 199-210. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0480-z>
- Barbier, L., Simoens, S., Vulto, A., & Huys, I. (2020). European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part I-Improving Biosimilar Understanding and Adoption. *BioDrugs*, 34(6), 783-796. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00452-9>
- Beck, M., Michel, B., Rybarczyk-Vigouret, M., Levêque, D., Sordet, C., Sibia, J., & Velten, M. (2017). Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *mAbs*, 9(2), 383-390. <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1267087>
- Belleudi, V., Trotta, F., Addis, A., Ingrassiotta, Y., Ientile, V., Tari, M., Gini, R., Pastorello, M., Scodotto, S., Cananzi, P., Traversa, G., Davoli, M., Trifirò, G. (2019). Effectiveness and Safety of Switching Originator and Biosimilar Epoetins in Patients with Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Italian Cohort Study. *Drug Safety*, 42(12), 1437-1447. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00845-y>
- Bennett, C., Schoen, M., Hoque, S., Witherspoon, B., Aboulafia, D., Hwang, C., Ray, P., Yarnold, P., Chen, B., Schooley, B., Taylor, M., Wyatt, M., Hrushesky, W., & Yang, Y. (2020). Improving oncology biosimilar launches in the EU, the USA, and Japan: an updated Policy Review from the Southern Network on Adverse Reactions. *The Lancet Oncology*, 21(12), 575-588. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30485-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30485-X)
- Boccia, R., Jacobs, I., Popovian, R., de Lima Lopes, G. (2017). Can biosimilars help achieve the goals of US health care reform? *Cancer Management and Research*, 9, 197-205. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S133442>
- Bocquet, F., Paubel, P., Fusier, I., Cordonnier, A.L., Le Pen, C., & Sinègre, M. (2014). Biosimilar granulocyte colony-stimulating factor uptakes in the EU-5 markets: a descriptive analysis. *Applied Health Economics and Health Policy*, 12(3), 315-326. <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0087-8>
- Bocquet, F., Paubel, P., & Fusier, I. (2015). Biosimilar versus patented erythropoietins: learning from 5 years of European and Japanese experience. *Applied Health Economics and Health Policy*, 13(1), 47-59. <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0125-6>
- Camacho, L., Frost, C., Abella, E., Morrow, P., & Whittaker, S. (2014). Biosimilars: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Medicine*, 3(4), 889-99. <https://doi.org/10.1002/cam4.258>
- Cazap, E., Jacobs, I., McBride, A., Popovian, R., & Sikora, K. (2018). Global Acceptance of Biosimilars: Importance of Regulatory Consistency, Education, and Trust. *Oncologist*, 23(10), 1188-1198. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0671>

- Chopra, R., & Lopes, G. (2017). Improving Access to Cancer Treatments: The Role of Biosimilars. *Journal of Global Oncology*, 3(5), 596-610. <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.008607>
- Choy, E., & Jacobs, I. (2014). Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Seminars in Oncology*, 41(1), 3-14. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.12.001>
- Cohen, H., Beydoun, D., Chien, D., Lessor, T., McCabe, D., Muenzberg, M., Popovian, R., & Uy, J. (2016). Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Advances in Therapy*, 33, 2160-2172. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0431-5>
- Cohen, H., Blauvelt, A., & Rifkin, R. (2018). Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs* 78, 463-478. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>
- Cohen, H., & McCabe, D. (2020). The Importance of Countering Biosimilar Disparagement and Misinformation. *BioDrugs*. 34(4), 407-414. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00433-y>
- Constantin, M., Cristea, C., Taranu, T., Bucur, S., Constantin, T., Dinu, A., & Nita, I. (2019). Biosimilars in dermatology: The wind of change (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18, 911-915. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7505>
- Cook, J., McGrath, M., Dixon, M., Switchenko, J., Harvey, R., & Pentz, R. (2019). Academic oncology clinicians' understanding of biosimilars and information needed before prescribing. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 6(11), 123-134. <https://doi.org/10.1177/1758835918818335>
- Covic, A., & Abraham, I. (2015). State-of-the-art biosimilar erythropoietins in the management of renal anemia: lessons learned from Europe and implications for US nephrologists. *International Urology and Nephrology*, 47(9), 1529-1539. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1042-9>
- Cuellar, S., McBride, A., & Medina, P. (2019). Pharmacist perspectives and considerations for implementation of therapeutic oncology biosimilars in practice. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 76(21), 1725-1738. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz190>
- Danese, S., Bonovas, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14, 22-31. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.155>
- Declerck, P. (2012). Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*, 1(1), 13-16. <https://doi.org/10.5639/gabij.2012.0101.005>
- Declerck, P., Mellstedt, H., & Danese, S. (2015). Biosimilars - terms of use. *Current Medical Research and Opinion*, 31(12), 2325-2330. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1098601>
- Declerck, P., Farouk-Rezk, M., & Rudd, P.M. (2016). Biosimilarity versus manufacturing change: two distinct concepts. *Pharmaceutical Research*, 33, 261-268. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1790-3>

- de Mora, F., & Fauser, B. (2017). Biosimilars to recombinant human FSH medicines: comparable efficacy and safety to the original biologic. *Reproductive BioMedicine Online*, 35(1), 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.020>
- de Mora, F., Balsa, A., & Cornide-Santos, M. (2019). Biosimilar and interchangeable: Inseparable scientific concepts? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(11), 2460-2463. <https://doi.org/10.1111/bcp.14089>
- Dolan, C. (2018). Opportunities and challenges in biosimilar uptake in oncology. *The American Journal of Managed Care*, 24(11), 237-243. <https://bit.ly/3pSzdWL>
- Dörner, T., & Kay, J. (2015). Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nature Reviews Rheumatology*, 11, 713-724. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.110>
- Dutta, B., Huys, I., Vulto, A., & Simoens, S. (2020). Identifying Key Benefits in European Off-Patent Biologics and Biosimilar Markets: It is Not Only About Price! *BioDrugs*, 34(2), 159-170. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00395-w>
- Dylst, P., Vulto, A., & Simoens, S. (2014). Barriers to the Uptake of Biosimilars and Possible Solutions: A Belgian Case Study. *PharmacoEconomics*, 32(7), 681-691. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0163-9>
- Falit, B., Singh, S., & Brennan, T. (2015). Biosimilar competition in the United States: statutory incentives, payers, and pharmacy benefit managers. *Health Affairs*, 34(2), 294-301. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.0482>
- Farfan-Portet, M.I., Gerkens, S., & Lepage-Nefkens, I. (2014). Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *The European Journal of Health Economics*, 15(3), 223-228. <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0538-4>
- Farhat, F., Torres, A., Park, W., de Lima Lopes, G., Mudad, R., Ikpeazu, C., & Abi Aad, S. (2018). The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution-A Narrative Review. *Oncologist*, 23(3), 346-352. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0126>
- Feagan, B., Marabani, M., Wu, J., Faccin, F., Spronk, C., & Castañeda-Hernández, G. (2020). The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence. *Advances in Therapy*, 37(11), 4491-4518. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01472-1>
- Gaipov, A., Issanov, A., Mursalova, Z., Tulegenova, N., Kakim, Z., Baizakov, M., Tuganbekova, S., & Aljofan, M. (2020). Dose equivalency and efficacy of biosimilar erythropoietin stimulating agents: Data from real clinical practice. *Pharmacology Research & Perspectives*, 8(3), e00594. <https://doi.org/10.1002/prp2.594>
- Gascón, P., Aapro, M., Ludwig, H., Bokemeyer, C., Boccadoro, M., Turner, M., Denhaerynck, K., MacDonald, K., & Abraham, I. (2016). Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer*, 24, 911-925. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2861-z>

- Gibofsky, A., & McCabe, D. (2020). US rheumatologists' beliefs and knowledge about biosimilars: a survey. *Rheumatology*, 1-6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa502>
- Giuliani, R., Tabernero, J., Cardoso, F., McGregor, K., Vyas, M., de Vries, E. (2019). Knowledge and use of biosimilars in oncology: a survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open*, 4(2), e000460. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000460>
- Glintborg, B., Ibsen, R., Bilbo, R., Lund Hetland, M., & Kjellberg, J. (2019a). Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar etanercept lead to increase in healthcare use and costs? A Danish register-based study of patients with inflammatory arthritis. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases RMD Open*, 5(2), e001016. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001016>
- Glintborg, B., Loft, A., Omerovic, E., Hendricks, O., Linauskas, A., Espesen, J., Danebod, K., Jensen, D., Nordin, H., Dalgaard, E., Chrysidis, S., Kristensen, S., Raun, J., Lindegaard, H., Manilo, N., Jakobsen, S., Hansen, I., Dalsgaard Pedersen, D., Sørensen, I.J., Andersen, L., Grydehøj, J., Mehnert, F., Krogh, N., & Hetland, M. (2019b). To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(2), 192-200. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213474>
- Goldsmith, D., Dellanna, F., Schiestl, M., Krendyukov, A., & Combe, C. (2018). Epoetin Biosimilars in the Treatment of Renal Anemia: What Have We Learned from a Decade of European Experience? *Clinical Drug Investigation*, 38(6), 481-490. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0637-1>
- Grabowski, H., Guha, R., & Salgado, M. (2014a). Biosimilar competition: lessons from Europe. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(2), 99-100. <https://doi.org/10.1038/nrd4210>
- Grabowski, H., Guha, R., & Salgado, M. (2014b). Regulatory and cost barriers are likely to limit biosimilar development and expected savings in the near future. *Health Affairs*, 33(6), 1048-1057. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2013.0862>
- Greene, L., Singh, R., Carden, M., Pardo, C., & Lichtenstein, G. (2019). Strategies for Overcoming Barriers to Adopting Biosimilars and Achieving Goals of the Biologics Price Competition and Innovation Act: A Survey of Managed Care and Specialty Pharmacy Professionals. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 25(8), 904-912. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.18412>
- Grewal, S., Ramsey, S., Balu, S., & Carlson, J.J. (2018). Cost-savings for biosimilars in the United States: a theoretical framework and budget impact case study application using filgrastim. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 18(4), 447-454. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1476142>
- Hakim, A., & Ross, S. (2017). Obstacles to the Adoption of Biosimilars for Chronic Diseases. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 317(21), 2163-2164. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5202>

- Halimi, V., Daci, A., Ancevska Netkowska, K., Suturkova, L., Babar, Z., Grozdanova, A. (2020). Clinical and Regulatory Concerns of Biosimilars: A Review of Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 58-60.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17165800>
- Haustein, R., de Millas, C., Höer, A., & Häussler, B. (2012). Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*, 1(3-4), 120-126. <https://doi.org/10.5639/gabij.2012.0103-4.036>
- Henry, D., & Taylor, C. (2014). Pharmacoeconomics of cancer therapies: considerations with the introduction of biosimilars. *Seminars in Oncology*, 41(3), 13-20.
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.03.009>
- Hörbrand, F., Bramlage, P., Fischaleck, J., Hasford, J., & Brunkhorst, R. (2013). A population-based study comparing biosimilar versus originator erythropoiesis-stimulating agent consumption in 6,117 patients with renal anaemia. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(4), 929-936. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1412-5>
- Hübel, K., Kron, F., & Lux, M. (2020). Biosimilars in oncology: Effects on economy and therapeutic innovations. *European Journal of Cancer*, 139, 10-19.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.037>
- Hung, A., Vu, Q., & Mostovoy, L. (2017). A Systematic Review of U.S. Biosimilar Approvals: What Evidence Does the FDA Require and How Are Manufacturers Responding? *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(12), 1234-1244.
<https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.12.1234>
- Jordan, J., & Christl, L. (2020). FDA Biosimilar Action Plan: could improving pharmacovigilance of biologics improve patient and physician confidence in biosimilars? *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(3), 229-232. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1733966>
- Jurczak, W., Długosz, M., & Buske, C. (2019). Rituximab biosimilars for lymphoma in Europe. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19(10), 1045-1056.
<https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1665017>
- Ingrasciotta, Y., Giorgianni, F., Marcianò, I., Bolcato, J., Pirolo, R., Chinellato, A., Ientile, V., Santoro, D., Genazzani, A.A., Alibrandi, A., Fontana, A., Caputi, A.P., & Trifirò, G. (2016). Comparative Effectiveness of Biosimilar, Reference Product and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) Still Covered by Patent in Chronic Kidney Disease and Cancer Patients: An Italian Population-Based Study. *PLoS One*, 11(5), e0155805.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155805>
- Isakov, L., Jin, B., & Jacobs, I.A. (2016). Statistical primer on biosimilar clinical development. *American Journal of Therapeutics*, 23(6), 1903-1910.
<https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000391>
- Kabir, E., Moreino, S., & Sharif Siam, M. (2019). The Breakthrough of Biosimilars: A Twist in the Narrative of Biological Therapy. *Biomolecules*, 9(9), 318-410.
<https://doi.org/10.3390/biom9090410>

- Khraishi, M., Stead, D., Lukas, M., Scotte, F., & Schmid, H. (2016). Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clinical Therapeutics*, 38(5), 1238-1249. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.023>
- Kim, J., Ha, D., Song, I., Park, H., Lee, S., Lee, E., & Shin, J. (2018). Estimation of cost savings between 2011 and 2014 attributed to infliximab biosimilar in the South Korean healthcare market: real-world evidence using a nationwide database. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21(6), 1227-1236. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13295>
- Konstantinidou, S., Papaspiliou, A., & Kokkotou, E. (2020). Current and future roles of biosimilars in oncology practice. *Oncology Letters*, 19(1), 45-51. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11105>
- Leber, M. (2018). Optimizing use and addressing challenges to uptake of biosimilars. *The American Journal of Managed Care*, 24(21), 457-461. <https://bit.ly/3n0IQSE>
- Lemery, S., Ricci, M., Keegan, P., McKee, A., & Pazdur, R. (2017). FDA's Approach to Regulating Biosimilars. *Clinical Cancer Research*, 23(8), 1882-1885. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1354>
- Leonard, E., Wascovich, M., Oskouei, S., Gurz, P., & Carpenter, D. (2019). Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 25(1), 102-112. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.1.102>
- Liu, Y., Yang, M., Garg, V., Wu, E.Q., Wang, J., & Skup, M. (2019). Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. *Advances in Therapy*, 36(8), 1851-1877. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00998-3>
- Lucio, S. (2018). The complexities of biosimilars and the regulatory approval process. *The American Journal of Managed Care*, 24(11), 231-236. <https://bit.ly/2KHte8t>
- Mansell, K., Bhimji, H., Eurich, D., & Mansell, H. (2019). Potential cost-savings from the use of the biosimilars filgrastim, infliximab and insulin glargine in Canada: a retrospective analysis. *BMC Health Services Research*, 19(1), 827-831. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4680-2>
- Markus, R., Liu, J., Ramchandani, M., Landa, D., Born, T., & Kaur, P. (2017). Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs*, 31(3), 175-187. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0218-5>
- McBride, A., Campbell, K., Bikkina, M., MacDonald, K., Abraham, I., & Balu, S. (2017). Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia. *Journal of Medical Economics*, 20(10), 1083-1093. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1358173>

- McCamish, M., Yoon, W., & McKay, J. (2016). Biosimilars: biologics that meet patients' needs and healthcare economics. *The American Journal of Managed Care*, 22(13), 439-442. <https://bit.ly/3rL2G6D>
- Mehr, S., & Brook, R. (2019). Biosimilars in the USA: Will New Efforts to Spur Approvals and Access Spur Uptake and Cost Savings? *Pharmaceutical medicine*, 33(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40290-018-00262-z>
- Mestre-Ferrandiz, J., Towse, A., & Berdud, M. (2016). Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings? *Pharmacoeconomics*, 34(6), 609-616. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0380-x>
- Mielke, J., Jilma, B., Koenig, F., & Jones, B. (2016). Clinical trials for authorized biosimilars in the European Union: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 82(6), 1444-1457. <https://doi.org/10.1111/bcp.13076>
- Mikhail, A., & Farouk, M. (2013). Epoetin biosimilars in Europe: five years on. *Advances in Therapy*, 30, 28-40. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0072-2>
- Motola, D., Vaccheri, A., Roncadori, A., Donati, M., Bonaldo, G., Covezzoli, A., Polidori, P., & Bianchi, S. (2018). Comparative risk/benefit profile of biosimilar and originator erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): data from an Italian observational study in nephrology. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(6), 805-810. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2428-2>
- Mysler, E., Pineda, C., Horiuchi, T., Singh, E., Mahgoub, E., & Coindreau, J. (2016). Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatology International*, 36, 613-625. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3444-0>
- Nabhan, C., Parsad, S., Mato, A.R., & Feinberg, B. (2018). Biosimilars in Oncology in the United States: A Review. *JAMA Oncology*, 4(2), 241-247. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2004>
- Nakov, R., Gattu, S., Wang, J., Velinova, M., Schaffar, G., & Skerjanec, A. (2018). Proposed biosimilar pegfilgrastim shows similarity in pharmacokinetics and pharmacodynamics to reference pegfilgrastim in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(12), 2790-2801. <https://doi.org/10.1111/bcp.13731>
- Nikolov, N., & Shapiro, M. (2017). An FDA perspective on the assessment of proposed biosimilar therapeutic proteins in rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(2), 123-128. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.204>
- Nixon, N., Hannouf, M., & Verma, S. (2018). The evolution of biosimilars in oncology, with a focus on trastuzumab. *Current Oncology*, 25(1), 171-179. <https://doi.org/10.3747/co.25.3942>
- O'Callaghan, J., Barry, S., Bermingham, M., Morris, J., & Griffin, B. (2019). Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(1), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2542-1>

- O'Callaghan, J., Bermingham, M., Leonard, M., Hallinan, F., Morris, J., Moore, U., Griffin, B. (2017). Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88, 252-261. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.06.013>
- Patel, K., Arantes, L., Jr, Tang, W.Y., & Fung, S. (2018). The role of biosimilars in value-based oncology care. *Cancer Management and Research*, 10, 4591-4602. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S164201>
- Pawłowska, I., Pawłowski, L., Krzyżaniak, N., & Kocić, I. (2019). Perspectives of Hospital Pharmacists Towards Biosimilar Medicines: A Survey of Polish Pharmacy Practice in General Hospitals. *BioDrugs*. 33(2), 183-191. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00341-w>
- Péntek, M., Lakatos, P., Oorsprong, T., Gulácsi, L., Pavlova, M., Groot, W., Rencz, F., Brodszky, V., & Baji, P. (2017). Access to biologicals in Crohn's disease in ten European countries. *World Journal of Gastroenterology*, 23(34), 6294-6305. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i34.6294>
- Rak Tkaczuk, K., & Jacobs, I. (2014). Biosimilars in oncology: from development to clinical practice. *Seminars in Oncology*, 41(3), 3-12. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.03.008>
- Reinisch, W., & Smolen, J. (2015). Biosimilar safety factors in clinical practice. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(6), 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.04.005>
- Rémuzat, C., Dorey, J., Cristeau, O., Ionescu, D., Radière, G., & Toumi, M. (2017). Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe. *Journal of Market Access & Health Policy*, 5(1), 127-138. <https://doi.org/10.1080/20016689.2016.1272308>
- Renwick, M., Smolina, K., & Gladstone, E. (2016). Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs. *The Lancet Oncology*, 17(1), 31-38. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00381-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00381-2)
- Rompas, S., Goss, T., Amanuel, S., Coutinho, V., Lai, Z., Antonini, P., & Murphy, M.F. (2015). Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework. *American Health & Drug Benefits*, 8(3), 129-139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26085901>
- Rovira, J., Lindner, L., & Giménez, E. (2013). Biosimilars in the European market. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*, 2(1), 30-35. <https://doi.org/10.5639/GABIJ.2013.0201.012>
- Saleem, T., Qurashi, H., Jamali, M., Chan Gomez, J., & Kanderi, T. (2020). Biosimilars as a Future, Promising Solution for Financial Toxicity: A Review with Emphasis on Bevacizumab. *Cureus Journal of Medical Science*, 12(7), e9300. <https://doi.org/10.7759/cureus.9300>
- Scherlinger, M., & Schaeffer, T. (2020). 'To switch or not to switch': the missing piece in the puzzle of biosimilar literature? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(4), 36-43. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214908>

- Schiestl, M., Zabransky, M., & Sörgel, F. (2017). Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Design, Development and Therapy*, *11*, 1509-1515. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S130318>
- Schwartzberg, L., Lal, L., Balu, S., Campbell, K., Brekke, L., DeLeon, A., Elliott, C., & Korner, S. (2018). Clinical Outcomes of Treatment with Filgrastim Versus a Filgrastim Biosimilar and Febrile Neutropenia-Associated Costs Among Patients with Nonmyeloid Cancer Undergoing Chemotherapy. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, *24*(10), 976-984. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.17447>
- Shakeel, S., Hassali, M., Rehman, H., Rehman, A., & Muneswarao, J. (2020). Knowledge, Attitude, and Practice towards Biosimilars and Interchangeable Products: A Prescriptive Insight by the Pharmacists. *International Journal of General Medicine*, *11*(13), 1075-1082. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S266545>
- Socal, M., Garrett, J., Tayler, W., Bai, G., Anderson, G. (2020). Naming Convention, Interchangeability, and Patient Interest in Biosimilars. *Diabetes Spectrum*, *33*(3), 273-279. <https://doi.org/10.2337/ds19-0065>
- Socinski, M., Curigliano, G., Jacobs, I., Gumbiner, B., MacDonald, J., & Thomas D. (2015). Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. *mAbs*, *7*(2), 86-293. <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1008346>
- Sosulski, N. (2019). A brief overview of biosimilars and factors limiting their uptake. *Canadian Pharmacists Journal*, *152*(6), 364-366. <https://doi.org/10.1177/1715163519879411>
- Stebbing, J., Mainwaring, P., Curigliano, G., Pegram, M., Latymer, M., Bair, A., & Rugo, H. (2020). Understanding the Role of Comparative Clinical Studies in the Development of Oncology Biosimilars. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(10), 1070-1080. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02953>
- Stevenson, J., Popovian, R., Jacobs, I., Hurst, S., & Shane, L. (2017). Biosimilars: Practical Considerations for Pharmacists. *Annals of Pharmacotherapy*, *51*(7), 590-602. <https://doi.org/10.1177/1060028017690743>
- Stoppa, G., D'Amore, C., Conforti, A., Traversa, G., Venegoni, M., Tagliatela, M., & Leone, R. (2018). Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alfa Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study. *BioDrugs*, *32*(4), 367-375. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0293-2>
- Tarallo, M., Onishchenko, K., & Alexopoulos, S.T. (2019). Costs associated with non-medical switching from originator to biosimilar etanercept in patients with rheumatoid arthritis in the UK. *Journal of Medical Economics*, *22*(11), 1162-1170. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1652183>
- Tinsley, S., Grande, C., Olson, K., Plato, L., & Jacobs, I. (2018). Potential of Biosimilars to Increase Access to Biologics: Considerations for Advanced Practice Providers in Oncology. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, *9*(7), 699-716. <https://bit.ly/3beMCnZ>

- Tolonen, H., Airaksinen, M., Ruokoniemi, P., Hämeen-Anttila, K., Shermock, K., & Kurki, P. (2019). Medication safety risks to be managed in national implementation of automatic substitution of biological medicines: a qualitative study. *BMJ Open*, 9(10):e032892. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032892>
- Tóthfalusi, L., Endrényi, L., & Chow, S.C. (2014). Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *The European Journal of Health Economics*, 15(1), 5-11. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0589-1>
- Trautman, H., Szabo, E., James, E., & Tang, B. (2019). Patient-Administered Biologic and Biosimilar Filgrastim May Offer More Affordable Options for Patients with Nonmyeloid Malignancies Receiving Chemotherapy in the United States: A Budget Impact Analysis from the Payer Perspective. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 25(1), 94-101. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.18094>
- Trifirò, G., Gini, R., Barone-Adesi, F., Beghi, E., Cantarutti, A., et al. (2019). The Role of European Healthcare Databases for Post-Marketing Drug Effectiveness, Safety and Value Evaluation: Where Does Italy Stand? *Drug Safety*, 42(3), 347-363. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0732-5>
- Trotta, F., Belleudi, V., Fusco, D., Amato, L., Mecozzi, A., Mayer, F., Sansone, M., Davoli, M., & Addis, A. (2017). Comparative effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agents (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. *BMJ Open*, 7(3), e011637. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011637>
- Tu, C.L., Wang, Y.L., Hu, T.M., & Hsu, L.F. (2019). Analysis of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters in EU- Versus US-Licensed Reference Biological Products: Are In Vivo Bridging Studies Justified for Biosimilar Development? *BioDrugs*, 33(4), 437-446. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00357-2>
- van Aerts, L., De Smet, K., Reichmann, G., van der Laan, J., & Schneider, C. (2014). Biosimilars entering the clinic without animal studies. A paradigm shift in the European Union. *mAbs*, 6(5), 1155-1162. <https://doi.org/10.4161/mabs.29848>
- Webster, C., Wong, A., & Woollett, G. (2019). An Efficient Development Paradigm for Biosimilars. *BioDrugs*, 33(6), 603-611. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00371-4>
- Weise, M., Kurki, P., Wolff-Holz, E., Bielsky, M., & Schneider, C. (2014). Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*, 124(22):3191-3196. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583617>
- Zeng, D., Pan, J., Hu, K., Chi, E., & Lin, D.Y. (2018). Improving the power to establish clinical similarity in a Phase 3 efficacy trial by incorporating prior evidence of analytical and pharmacokinetic similarity. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 28(2), 320-332. <https://doi.org/10.1080/10543406.2017.1397012>
- Zinzani, P., Dreyling, M., Gradishar, W., Andre, M., Esteva, F., Boulos, S., González Barca, E., & Curigliano, G. (2019). Are Biosimilars the Future of Oncology and Haematology? *Drugs*, 79(15), 1609-1624. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01193-y>

Zucchetti, B., Nicolò, E., & Curigliano, G. (2019). Biosimilars for breast cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19(10), 1015-1021. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1638362>

Διαδικτυακές

Οδηγία 2001/83/EC (20001). Περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. [Accessed 2020 Dec 19]. Available from: <https://bit.ly/38xmstx>

Οδηγία 2003/63/EC (20003). Περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. [Accessed 2020 Dec 19]. Available from: <https://bit.ly/3hdrX4K>

Οδηγία 2004/27/EC (20004). Περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. [Accessed 2020 Dec 19]. Available from: <https://bit.ly/3pkgxin>

EMA (2005). Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 [Accessed 2020 Dec 19]. Available from: <https://bit.ly/3hfB816>

European Commission (2013). What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. Consensus Information Paper. [Accessed 2020 Dec 14]. Available from: <https://bit.ly/38yP6dR>

European Commission (2014). Project Group on Market Access and Uptake of Biosimilars. Terms of Reference. [Accessed 2020 Dec 12]. Available from: <https://bit.ly/2WJ3TNO>

European Commission (2015). Workshop on Access to and Uptake of Biosimilar Medicinal products. [Accessed 2020 Dec 18]. Available from: <https://bit.ly/3pmkbIB>

IQVIA, (2019). Global Oncology Trends 2019. Therapeutics, Clinical Development and Health System Implications. Institute Report. [Accessed 2020 Dec 27]. Available from: <https://bit.ly/3rZEfT9>

US Food and Drug Administration (2010). Guidance for industry - biosimilars: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. [Accessed 2020 Dec 17]. Available from: <https://bit.ly/37LYb3N>